

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1938-1939. — N° 144.

Travail du Laboratoire de Physiologie de M. le Professeur H. HERMANN

RECHERCHES

SUR LE

POUVOIR VASO-CONSTRICTEUR DU SANG

AU COURS DE L'HYPERTENSION CHRONIQUE

RÉALISÉE CHEZ LE CHIEN

PAR LA SECTION DES QUATRE NERFS FRENATEURS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 28 Juin 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

André DELRIEU

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire.

Né, le 1^{er} octobre 1914, à Marseille (B.-du-Rh.).



LYON

SOCIÉTÉ ANONYME DE L'IMPRIMERIE A. REY

IMPRIMEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Juin 1939

RECHERCHES
SUR LE
POUVOIR VASO-CONSTRICTEUR DU SANG
AU COURS DE L'HYPERTENSION CHRONIQUE
RÉALISÉE CHEZ LE CHIEN
PAR LA SECTION DES QUATRE NERFS FRENATEURS

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ
Doyen M. J. LEPINE
Assesseur M. A. MOREL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT
NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET GAYET, CLUZET

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{ MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales	{ SAVY
Clinique obstétricale et Accouchements	{ PATEL
Clinique ophtalmologique	{ BERARD
Cliniques dermatologique et syphiligraphique.	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET
Clinique médicale infantile.	FAVRE.
Clinique gynécologique.	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	MOURIQUAND
Clinique urologique.	COTTE
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	REBATTU
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	CIBERT
Clinique des maladies infectieuses	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	COURMONT
Chimie biologique et médicale	J. CHALIER
Chimie organique et Toxicologie	PONTHUS
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie générale et thérapeutique.	HERMANN
Anatomie pathologique	CORDIER
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie	J.-F. MARTIN.
Médecine légale	SANTY
Hygiène.	ARLOING (F)
Pharmacie et Pharmacologie	Etienne MARTIN
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	ROCHAIX
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale MM. TREVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie NOEL

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	GUILLEMINE	DE ROUGEMONT	MORIN
DECHAUME	MORENAS	P. RAVAU	BERTRAND
BERNHEIM	REVOL	PIGEAUD	CLAVEL
POLLOSSON	ENSELME	CROIZAT	LEVRAT.
CHAMBRON	SEDALLIAN	DELORE	
EPARVIER	CREYSSEL	JOSSERAND	

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. H. HERMANN, *Président* ; J.-F. MARTIN, *Assesseur* ;
MM. DECHAUME et MORIN, *Agrégés*

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1938-1939. — N° 144.

Travail du Laboratoire de Physiologie de M. le Professeur H. HERMANN

RECHERCHES

SUR LE

POUVOIR VASO-CONSTRICTEUR DU SANG

AU COURS DE L'HYPERTENSION CHRONIQUE

RÉALISÉE CHEZ LE CHIEN

PAR LA SECTION DES QUATRE NERFS FRENATEURS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 28 Juin 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

André DELRIEU

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire.

Né, le 1^{er} octobre 1914, à Marseille (B.-du-Rh.).



LYON

SOCIÉTÉ ANONYME DE L'IMPRIMERIE A. REY

IMPRIMEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Juin 1939



A MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

A vous, à qui je dois tout.

A MON FRÈRE, A MA BELLE-SOEUR

A MON ONCLE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. HERMANN,

Professeur de Physiologie.
Chevalier de la Légion d'honneur.
Croix de guerre.

A MES CHEFS

AVANT-PROPOS

Au terme de notre vie d'Etudiant, et au moment de quitter la Faculté de Médecine, il nous est difficile de ne pas évoquer le jour où, jeune élève à l'Ecole, nous venions frapper à la porte du Laboratoire de Physiologie. En nous accueillant, le Professeur HERMANN voulut bien se souvenir que nous lui avions été présenté avant de venir à Lyon ; pendant notre stage au Laboratoire, il nous a toujours prodigué ses marques de bienveillante attention. Des quatre ans qui nous ont été donné de vivre à ses côtés, dans une atmosphère de travail et d'enthousiasme, nous garderons l'impérissable souvenir d'avoir travaillé avec un Maître vénéré. Il nous a, à chaque instant, montré ce qu'étaient les rigueurs de l'Expérience et les Exigences de la Recherche, illustrant ce mot de BACON : « L'observation et l'expérience pour amasser les matériaux, l'induction et la déduction pour les élaborer, voilà les seules bonnes machines intellectuelles ». Enfin, il a été pour nous un exemple d'enthousiasme, de générosité et de droiture. Avec un tel Maître la physiologie a été pour nous ce qu'il désirait qu'elle fût, une science aimable. De tout cela, nous le remercions de tout cœur, et le prions d'accepter, avec cette thèse qui est plus son œuvre que la nôtre, le faible témoignage de notre reconnaissance et de notre admiration.

Au Laboratoire de Physiologie, nous avons trouvé en M. le Professeur Agrégé MORIN un conseiller bienveillant et éclairé. Il a sacrifié des heures précieuses pour guider

nos premiers pas hésitants. De l'intimité et de la simplicité qu'il a bien voulu mettre entre nous, de ses encouragements, de son aide précieuse, nous l'en remercions. Il nous fait aujourd'hui le grand honneur de nous juger. Qu'il trouve ici l'assurance de notre respectueuse affection.

M. le D^r JOURDAN, chef des Travaux pratiques, ne nous a pas non plus ménagé ni son temps, ni sa peine. Il s'est intéressé à nous avec la plus grande attention. Par lui, la partie expérimentale de ce travail nous a été aisée. Nous avons le plaisir, au moment de quitter le Laboratoire, de le voir passer, avec un brillant succès, le concours d'Agrégation de Physiologie. Avec nos félicitations, nous l'assurons de notre profonde gratitude.

Nous avons trouvé auprès de M. le D^r R. FROMENT, médecin des Hôpitaux, et de M. VIAL, l'accueil le plus sympathique. Ils ont accepté de nous initier aux recherches qu'ils poursuivent ; qu'ils soient assurés que nous garderons toujours un profond souvenir de cette atmosphère d'étroite et cordiale collaboration.

Nous penserons souvent aux heures de laborieuse activité passées avec nos camarades du Laboratoire, MM. CIER, GUIRAN, MASES, LAFLAQUIÈRE, TESTU, ROBERT, nous sommes heureux de leur témoigner, ici, toute notre amitié.

M. le Professeur J.-F. MARTIN, professeur d'Anatomie pathologique, et M. le Professeur Agrégé J. DECHAUME, ont bien voulu nous faire le grand honneur de nous juger, nous leur exprimons notre respectueuse gratitude.

A l'Ecole, à l'Hôpital Militaire Desgenettes, nous avons eu le bonheur de faire partie d'une grande famille. Que nos Maîtres et Chefs du Corps de Santé, qui ont contribué à notre formation Médicale et Militaire, acceptent l'expression de notre profond respect.

RECHERCHES
SUR LE
POUVOIR VASO-CONSTRICTEUR DU SANG
AU COURS DE L'HYPERTENSION CHRONIQUE
RÉALISÉE CHEZ LE CHIEN
PAR LA SECTION DES QUATRE NERFS FRENATEURS

INTRODUCTION

La physiologie contemporaine ne se contente plus de recherches extemporanées. Si, par nécessité, elle continue à récolter des faits à l'aide de méthodes sanglantes exécutées sur l'animal narcosé, elle s'efforce, chaque fois qu'il se peut, d'asseoir ses conclusions sur de minutieuses observations de sujets aseptiquement opérés, et longuement conservés dans leur habitat normal. Il lui faut, en effet, se laver du reproche mérité d'édifier ses doctrines avec des résultats perturbés par l'anesthésie et recueillis dans des conditions extra-physiologiques.

C'est imbu de ces idées, et pour satisfaire aux exigences justifiées de la science moderne, que, sur les conseils de notre maître, le Professeur HERMANN,

nous avons entrepris, il y a trois ans, le travail expérimental qui fait l'objet de notre thèse inaugurale.

On sait que l'énervation des zones baro-sensibles cardio-aortique et sino-carotidiennes développe, chez le Mammifère, une forte et durable hypertension artérielle. Pour élever de la sorte la pression sanguine, une abondante sécrétion d'adrénaline conjoint ses effets avec ceux de l'intensification du tonus vaso-moteur bulbaire. A ces deux mécanismes, MM. HERMANN et JOURDAN ont récemment montré qu'il s'en ajoutait un troisième : l'apparition dans le sang du médiateur chimique des nerfs adrénergiques, la sympathine de CANNON. Cependant, l'existence simultanée de ces trois facteurs ressort uniquement d'expériences sanglantes d'oncographie et d'anastomose surrénalo-jugulaire menées à bien chez le Chien chloralosé. Il convenait donc d'en vérifier la réalité sur des animaux hypertendus chroniques à l'aide de méthodes évitant les influences perturbatrices de la narcose et de la mutilation des sujets. La recherche du pouvoir vaso-constricteur du sang avant et après la frénicectomie¹ chez le Chien intact, puis chez le même animal dont l'adrénalino-sécrétion est abolie, permet d'aborder le problème avec toutes les garanties désirables quant aux

¹ Le mot *frénicectomie* est consacré par l'usage en physiologie. Il a l'inconvénient de prêter à confusion, dans le langage parlé, avec le mot « phrénicectomie » qui signifie section du nerf phrénique. En dépit de cette similitude de consonance, nous l'emploierons dans notre travail, ainsi que le mot défrénation, auquel on peut reprocher de n'être pas français, mais qui est, lui aussi, d'usage fréquent pour désigner la section des nerfs frénateurs.

conditions physiologiques de l'expérimentation. Nous l'avons pratiquée pendant trois ans, et c'est l'exposé analytique et critique de nos résultats que nous apportons dans les pages qui vont suivre.

Poursuivies dans un but essentiellement physiologique, et interprétées dans le cadre plus vaste des travaux de notre maître et de ses collaborateurs, nos recherches ne visent aucune application directe à la clinique et à la thérapeutique. Nous avons trop souvent entendu répéter, au Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Lyon, que l'hypertension expérimentale par frénicectomie, ne correspond en rien à l'hypertension permanente essentielle de l'Homme, pour nous aventurer sur un terrain que cette seule considération nous interdit. Cependant les acquisitions de la physiologie ont toujours leur prolongement en pathologie. Le fait qu'en l'absence de toute sécrétion médullo-surrénale, les milieux circulants peuvent s'enrichir en principes vaso-constricteurs, nous paraît devoir être retenu par les médecins et chirurgiens lorsqu'ils édifient, sur des bases expérimentales, leurs conceptions pathologiques et thérapeutiques.

CHAPITRE PREMIER

L'HYPERTENSION EXPÉRIMENTALE PAR FRÉNICECTOMIE TOTALE

I. — HISTORIQUE

Peu après avoir découvert les nerfs qui portent son nom (1923-1924), et en avoir précisé les fonctions essentielles, H.-E. HERING (1927) montra, le premier, que la suppression des quatre nerfs frénateurs sino-carotidiens et cardio-aortiques détermine, chez le Lapin, une hypertension artérielle durable. Avant lui, SEWAL et STEINER (1885), GIGON et LUDWIG (1912), avaient également tenté de réaliser une hypertension chronique chez cet animal, en lui coupant ses nerfs dépresseurs de Cyon-Ludwig. Ils avaient échoué, malgré que les expériences de CYON et LUDWIG (1866), PAVLOV (1879), BAYLISS (1893) se soient montrées nettement favorables à une action frénatrice permanente de ces nerfs sur le tonus vasomoteur bulbaire. Nous comprenons aujourd'hui la raison de ces échecs, car nous savons, grâce à HERING, que la conservation d'un seul frénateur

suffit à maintenir la pression artérielle au voisinage de son niveau physiologique.

Chez le Lapin, KOCH et MIES (1927-1929), KOCH et NORDMANN (1928), C. HEYMANS (1929), MIES (1929-1930), REGNIERS (1930-1931), ont confirmé le fait indiqué par HERING. L'énervation des zones vasosensibles élève le plus souvent la pression artérielle jusqu'à 150-180 mm. Hg, et s'il existe des animaux chez lesquels cette élévation se produit d'une manière moins intense, c'est qu'une partie des nerfs aortiques a été respectée, parce qu'elle gagne les centres bulbaires par d'autres voies, notamment par le pneumogastrique (KOCH et MIES). Il convient d'ailleurs de noter que, dans la plupart des cas, l'hypertension artérielle expérimentale du Lapin présente des fluctuations notables (WRIGHT, 1932), mais que des chiffres élevés ont été observés par les auteurs pendant plusieurs mois, voire même plus d'un an et demi après l'intervention.

Chez le Lapin, le dispositif anatomique est particulièrement favorable à la création d'une hypertension expérimentale durable ; les nerfs dépresseurs de Cyon-Ludwig sont en effet nettement individualisés chez cet animal et on les isole sans difficulté dans la région cervicale, où ils cheminent côte à côte avec les nerfs pneumogastrique et sympathique, tout en étant complètement séparés d'eux. Il n'en va pas de même chez le Chien, dont les nerfs aortiques sont intimement accolés aux nerfs vague et sympathique avec lesquels ils constituent un tronc commun, parfois dénommé vago-sympathique-dé-

presseur. Il appartenait à E. KOCH (1931) de démontrer la possibilité de sectionner électivement les filets barosensibles aortiques du Chien, en les séparant des éléments de polarité différente qui les accompagnent. Grâce à cette technique, jointe à celle plus aisée de l'énervation des zones sino-carotidiennes, il fut ainsi établi que chez le Chien, comme chez le Lapin, la quadruple frénicectomie provoque également une très forte hypertension artérielle chronique. C. HEYMANS et BOUCKAERT (1931-1933-1934-1935-1936), DAUTREBANDE (1932), et beaucoup d'autres à leur suite, firent la même observation, en utilisant la même méthode. Par ailleurs, des constatations semblables furent faites par E. KOCH (1931) chez le Chat, le Singe, le Lièvre, qui se comportent, lorsqu'on énerve leurs zones vaso-sensibles, comme le Chien et le Lapin.

II. — TECHNIQUE

Le mode opératoire décrit par KOCH et utilisé après lui par ses continuateurs, peut se résumer ainsi. On excise de chaque côté le tissu contenu dans la bifurcation carotidienne, ce qui constitue le plus sûr moyen de supprimer les nerfs de Hering. Ce premier temps n'offre aucune difficulté. Il n'en est pas de même du deuxième, qui consiste à couper les nerfs dépresseurs aortiques. Après avoir isolé le nerf pneumogastrique, on recherche sur son trajet cervical supérieur un fin sillon délimitant une partie

interne et une partie externe dans le cordon nerveux. C'est dans cette région du nerf que l'on peut dissocier les fibres centripètes dépressives qui sont les plus internes. Malheureusement, la démarcation fait parfois défaut, ou est difficile à reconnaître ; c'est alors au jugé que l'on clive le vague en deux parties d'inégale importance anatomique. On risque ou bien de ne pas sectionner un nombre suffisant de fibres, et par conséquent de respecter les éléments dépresseurs, ou bien d'en couper trop¹, ce qui peut amener la perte d'animaux, à la suite de complications pulmonaires mortelles, semblables à celles qui se produisent après la double vagotomie cervicale. En fait, avec un peu d'habitude, et une technique opératoire prudente, les échecs sont rares. L'hypertension que l'on observe immédiatement après l'opération doit être forte (25 à 30 cm. Hg) ; si elle se montre seulement moyenne on doit se méfier que quelques nerfs dépresseurs ont été épargnés. La vérification expérimentale s'impose alors, avant de tirer quelque conclusion que ce soit d'un cas de cette sorte. L'observation suivante, que nous empruntons aux Archives du Laboratoire du Professeur HERMANN,

¹ Il arrive fréquemment de toucher au sympathique cervical, confondu, comme l'on sait, avec les autres éléments du nerf vague. Les Chiens présentent alors un syndrome de Claude BERNARD-HORNER plus ou moins accentué, qui rétrocede rapidement dans certains cas, persiste, quoique atténué, dans certains autres. Le Chien « Fréno », dont il sera souvent question au cours de notre travail, a par exemple présenté un double syndrome de Cl. BERNARD, surtout prononcé à gauche, qui a progressivement régressé depuis, mais qui reste encore visible à droite, plus de trois ans après l'opération.

montre combien le contrôle sous tracé est utile dans ce genre d'expérimentation.

OBSERVATION

La Chienne « Grisette », 11 kgr. 600, très jeune, est décapsulée à droite le 13 mars 1937. Sa surrénale gauche est énermée par résection des nerfs splanchniques et ablation de la chaîne sympathique lombaire gauche le 10 avril 1937. Sa pression artérielle mesurée par ponction fémorale oscille, après cette dernière intervention, entre 136 et 152 mm. Hg.

Le 14 mai, on pratique la quadruple défrénation (Dr Jourdan). Quatre jours après l'énervation vasosensible, la pression artérielle moyenne est de 182 mm. Hg, et la fréquence cardiaque de 90 à la minute.

Le 5 juin, la pression est de 166 mm. Hg.

Le 17 juin, la pression est de 176 mm. Hg, avec une fréquence cardiaque égale à 100.

En présence de ces chiffres, on serait tenté de croire que l'ablation d'une capsule surrénale et l'énervation de l'autre ont empêché l'ablation des frénateurs de déclencher une hypertension. Cependant, d'autres résultats (cf. observation « Dendrite ») permettent, au contraire, de supposer que l'ablation des frénateurs est incomplète. On décide, en conséquence, de sacrifier l'animal.

Le 30 juin 1937, « Grisette » est anesthésiée au chloralose; la pression mesurée au kymographe égale 260 mm. Hg. A 15 h. 43, on sectionne ensemble les deux vago-sympathiques au cou. Immédiatement il se produit une élévation de la tension correspondant à 80 mm. Hg, ce qui amène la pression carotidienne à 340 mm. Hg. L'hypertension ainsi créée est durable, car à 16 heures elle est de 300 mm. Hg. Afin de savoir quel est celui des dépresseurs aortiques qui a été respecté, on excite au cou-

rant faradique les bouts centraux des nerfs vagues droit et gauche. A droite, il se produit une *hypotension* considérable, et à gauche une *hypertension* non moins grande. *Il est donc certain que le dépresseur droit avait été respecté.*

III. — COMPORTEMENT DES ANIMAUX HYPERTENDUS

Lorsque l'ablation des nerfs frénateurs est complète, on note les caractères généraux suivants :

1° Immédiatement après l'énervation des zones vaso-sensibles, l'hypertension est d'abord très élevée (250 à 300 mm. Hg) ; elle diminue par la suite, et se stabilise généralement aux environs de 200 à 250 mm. Hg.

2° Il arrive parfois qu'au bout de quelques jours, et pendant une ou deux semaines, les chiffres obtenus (par ponction fémorale) fléchissent notablement, mais ce n'est là qu'un phénomène passager, et bientôt l'hypertension se relève. Ce fléchissement s'explique vraisemblablement par un certain degré de défaillance cardiaque : le myocarde se trouve, en quelque sorte, surpris par le régime anormal de travail qui lui est brusquement imposé. Il s'en accommode par la suite, lorsque les mécanismes lointains d'adaptation (hypertrophie du cœur) ont eu le temps de jouer.

3° L'hypertension se maintient haute d'une manière très prolongée. Sans doute, ne reste-t-elle pas aussi considérable qu'au premier jour de sa création.

Mais elle se situe au voisinage d'une valeur moyenne qui est *toujours* très supérieure au niveau physiologique de la pression artérielle du Chien. Contrairement à ce qu'ont avancé certains auteurs, vraisemblablement abusés par des frénicectomies incomplètes, le retour à un chiffre normal ne se produit pas. Du moins en est-il ainsi chez les animaux que nous avons observés, et en particulier chez le Chien « Freno », hypertendu depuis plus de trois ans, et actuellement en excellent état.

4° Comme chez le Lapin, la pression du Chien frénicectomisé offre des fluctuations. Selon C. HEYMANS (1937), elles seraient périodiques. Les chiens hypertendus que nous avons pu suivre régulièrement pendant trois ans, ne nous ont montré aucune régularité dans les variations indiscutables de leur pression artérielle. Si l'on s'en réfère à C. HEYMANS et J.-J. BOUCKAERT (1933), E. KOCH et MATTONET (1934), C. GUPTA (1934), A. SAMAAH (1934-1935), l'hypertonie vasculaire de ces animaux s'exagère sous l'influence de l'émotion, du mouvement, du travail musculaire, et d'une façon générale dans toutes les circonstances où l'activité du système sympathique se trouve sollicitée. Par contre, le repos et surtout le sommeil diminuent la tension pour la raison inverse. En rapprochant ces faits de cette particularité que l'ablation des nerfs de Cyon-Ludwig et de Hering prive les animaux des instruments essentiels de la régulation de leur pression artérielle, on conçoit que celle-ci ne soit pas immuable, mais, au contraire, instable tout en restant anormalement élevée.

5° Les Chiens à frénateurs coupés tolèrent parfaitement leur hypertension : ils courent, jouent ; rien ne permet de les distinguer à première vue de leurs congénères normaux. Du côté de leur nutrition, de leur comportement digestif, de leurs fonctions de reproduction, on n'observe rien de particulier. Tout porte à croire que la suppression de la régulation circulatoire vaso-sensible laisse le Chien en état quasi-physiologique, et qu'une adaptation se réalise à bref délai, qui leur permet de mener une vie active sans dommage apparent. La durée maxima de nos observations n'est, il est vrai, que de trois ans et quatre mois. Mais la longévité moyenne du Chien étant de dix à douze ans, il nous semble qu'il y a là un temps suffisant pour conclure que l'hypertension expérimentale par frénicectomie est tout autre chose que l'hypertension essentielle permanente de la pathologie humaine.

Pour illustrer la description précédente, nous rapportons ci-dessous l'observation résumée du Chien « Freno », parce qu'elle est particulièrement démonstrative.

OBSERVATION

Le Chien « Freno », 8 kilogrammes, âgé de 1 an et demi, est mis en observation le 8 janvier 1935. Pendant un mois on l'habitue aux prises de pression artérielle, soit par l'oscillomètre de Pachon, soit par ponction de l'artère fémorale. Les chiffres obtenus présentent une grande homogénéité, la tension artérielle moyenne se maintient autour de 110 mm. Hg.

« Freno » est opéré le 6 février 1936 sous anesthésie au chloralose (8 centigrammes par kilogramme). A droite, on résèque le nerf de Cyon sur 2 centimètres, après l'avoir dissocié du vague ; du même côté, on enlève entre deux ligatures la bifurcation carotidienne. A gauche, on pratique la même intervention ; mais devant la difficulté d'isoler le nerf de Cyon, on sectionne un certain nombre de fibres de la partie interne du nerf vago-sympathique.

Les suites opératoires sont très simples ; le lendemain « Freno » est debout dans sa cage, absorbant l'eau qu'on lui apporte. On constate un syndrome de Claude Bernard-Horner bilatéral, mais surtout accentué à gauche. Le poulx, très tendu, est rapide, entre 180 et 220.

La pression artérielle s'est élevée immédiatement, et s'est maintenue haute depuis plus de trois ans en dehors de quelques petites régressions passagères qui coïncident avec de légères affections intercurrentes. Les chiffres obtenus par ponction fémorale oscillent entre 210 et 290 mm. Hg (fig. 1).

L'animal n'a jamais présenté d'albuminurie. Le dosage de l'urée sanguine, pratiqué le 24 novembre 1936, après 10 mois d'hypertension chronique expérimentale donne un résultat normal à 0 gr. 21 ; 15 mois après à 0 gr. 60 et 17 mois après à 0 gr. 40 (au litre de sang).

La glycémie, régulièrement suivie, n'a montré que de faibles oscillations, pratiquement insignifiantes.

Donc, depuis son opération, l'animal est vigoureux et n'a présenté aucun trouble de ses différentes fonctions. Il ne semble en rien être incommodé par son hypertension expérimentale.

Chien FRENO ♂ 8 Kgr.
 l'an 1/2 environ
 au 1^{er} Janvier 1936

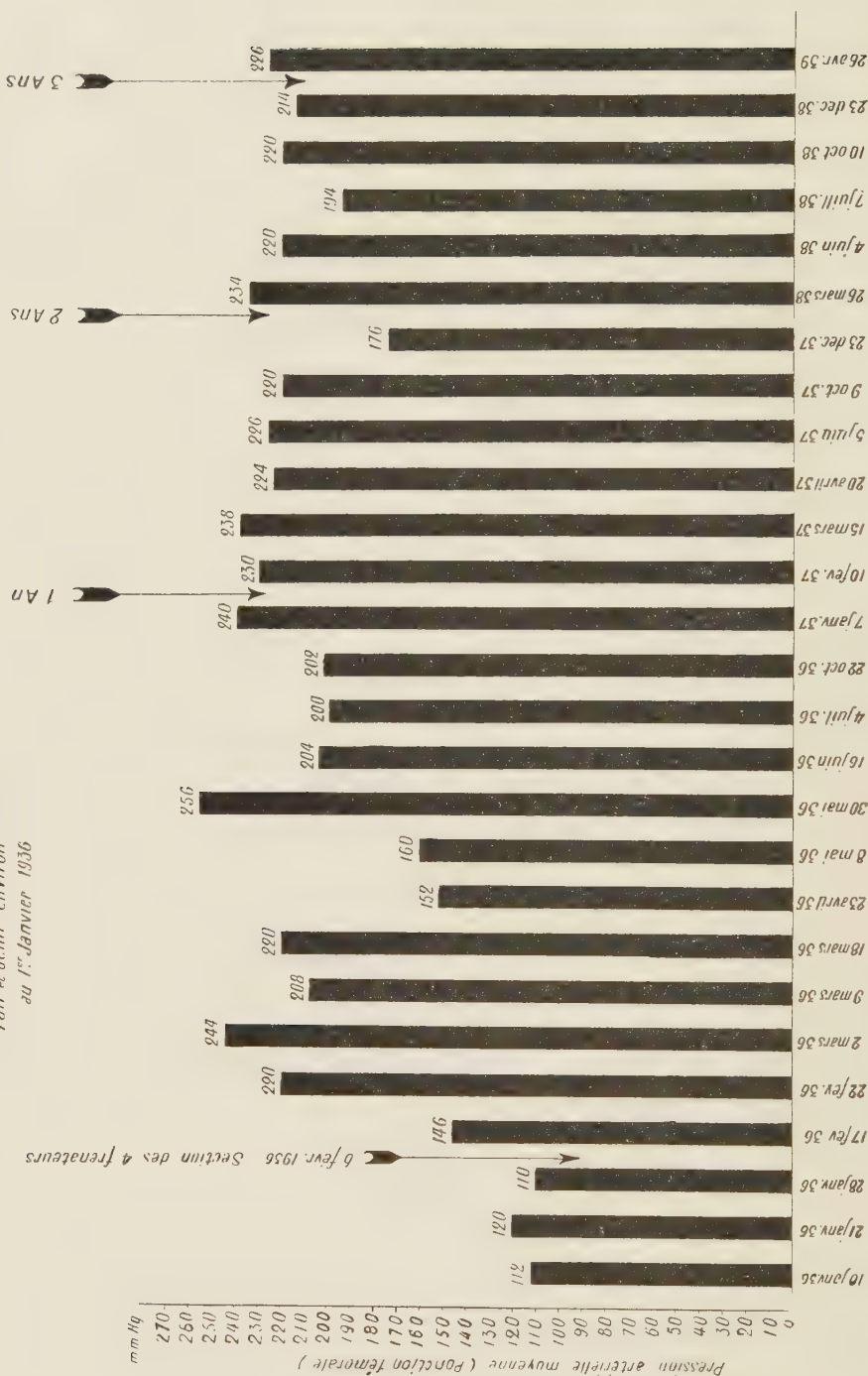


Fig. 1. — Evolution de la pression artérielle chez le Chien « Freno » hypertendu depuis plus de trois ans.

IV. — MÉCANISME DE L'HYPERTENSION

La démonstration donnée par HERING de la sensibilité réflexogène du sinus carotidien vis-à-vis de la pression artérielle, et celle apportée par C. HEYMANS et ses collaborateurs de cette même sensibilité dans la région cardio-aortique permet de comprendre le pourquoi de l'hypertension consécutive à la section des nerfs dépresseurs. Constamment stimulées par la pression artérielle, les terminaisons pariétales de ces nerfs modèrent en permanence le tonus des centres vaso-constricteurs bulbaires. Ils jouent ainsi le rôle de freins, d'où le nom de frénateurs qu'on leur donne couramment, et qui correspond au terme de « Blutdruckzügler » (textuellement, rênes de la pression artérielle) qu'utilisent les auteurs allemands. On conçoit que, libérés de cette action modératrice constante, les centres vaso-constricteurs bulbaires intensifient leur influence vasculaire et fassent contracter fortement la presque totalité des artères et artérioles de l'économie, donnant ainsi naissance à une élévation considérable de la pression.

Mais ce mécanisme n'est pas seul à jouer. Les zones baro-sensibles aortiques et sino-carotidiennes sont également régulatrices de l'adrénalino-sécrétion. Les expériences de C. HEYMANS (1928-1929), de TOURNADE (1931), de J.-J. BOUCKAERT et S. NOWAK (1934) ont en effet démontré que l'hypotension arté-

rielle au niveau de ces régions stimule, par voie réflexe, l'adrénalino-sécrétion, tandis que l'hypertension, au contraire, la modère. Ainsi que l'écrit C. HEYMANS (1937), « le mécanisme neuro-humoral adrénalinique appuie ainsi le mécanisme neuro-vasculaire direct dans la régulation automatique et réflexe du tonus vasculaire périphérique et de la pression artérielle générale ». Il est alors aisé de se représenter que la section des nerfs de Cyon-Ludwig et de Hering accroît la sécrétion médullo-surrénale en dégageant le centre adrénalino-sécréteur bulbaire de l'inhibition réflexe qui s'exerce continuellement sur lui, à partir de l'aorte et des sinus carotidiens en fonction du niveau de la pression sanguine dans les artères.

Les travaux contemporains sur la transmission chimique de l'excitation des nerfs sympathiques devaient conduire à la découverte d'un autre mécanisme, également humoral, dont l'action se superpose à celle des deux précédentes. A vrai dire, ce troisième élément est la conséquence directe du facteur neuro-vasculaire, en sorte que celui-ci fait sentir ses effets de deux manières, l'une nerveuse pure, et l'autre sanguine, ainsi que nous allons le démontrer. Le raisonnement physiologique qui a conduit M. HERMANN et ses collaborateurs (1937) à cette découverte est le suivant : Puisque l'excitation artificielle d'un nerf sympathique libère dans les milieux circulants un produit mimétique de cette excitation, la sympathine de CANNON, on est conduit à croire que la mise en jeu physiologique de ce même nerf

n'agit pas différemment : l'identité des effets humoraux dus à la stimulation directe ou réflexe des centres et des nerfs vaso-constricteurs justifie cette proposition (HERMANN et collab., 1937). Or, une des caractéristiques fonctionnelles de l'innervation vasomotrice est de posséder un tonus important. Selon les vues modernes, celui-ci ne peut s'exercer que par médiation chimique. Il est donc logique de supposer qu'une telle activité permanente, s'accomplissant sur de vastes régions, entraîne dans les milieux circulants les mêmes conséquences que la sollicitation occasionnelle d'un seul nerf se distribuant à des territoires moins étendus. L'exagération du tonus vaso-constricteur, lors de la mise hors de cause des frénateurs aortiques et sinusiens, doit donc s'accompagner de la libération de sympathine et de son passage dans le sang. L'expérience n'a pas démenti cette hypothèse.

Un Chien chloralosé est décapsulé avec toutes les précautions nécessaires pour que son tonus vasomoteur soit parfaitement conservé, et qu'en l'absence de choc, les dépresseurs remplissent encore leur fonction frénatrice. Un des reins est énérvé en place, ou intercalé, à l'aide d'anastomoses vasculaires, dans la circulation carotide-jugulaire. On enregistre son oncogramme, auquel on adjoint parfois le spléno-gramme volumétrique d'un fragment de la rate également énérvée. La pression artérielle est inscrite avec un kymographe relié à une artère fémorale. Les résultats obtenus se résument ainsi :

1° Dans les cas très favorables où, les vagues étant

coupés, l'occlusion des carotides primitives élève notablement la pression artérielle, on voit le rein ou la rate éternés augmenter d'abord notablement de volume pendant vingt à vingt-cinq secondes, puis se resserrer progressivement, les courbes oncographiques se rapprochant peu à peu de leur niveau initial, alors que le kymogramme reste horizontal. Il n'est pas douteux que les organes éternés sont le siège d'une vaso-constriction de plus en plus marquée.

2° La section des nerfs de Hering faisant suite à la double vagotomie cervicale, la tension artérielle s'accroît, comme l'on sait, de plusieurs cm. Hg. Or, après un temps perdu variable, on voit le rein et la rate éternés diminuer lentement de volume, et les tracés recueillis mettent en évidence une vaso-constriction rénale ou splénique sans qu'il y ait à ce sujet la moindre ambiguïté.

3° L'éternation préalable du foie laisse persister les phénomènes précédents, qui sont néanmoins un peu atténués. La substance vaso-constrictive que contient le foie, et dont les travaux de CANNON et ses collaborateurs ont démontré l'existence, n'est donc pas la cause exclusive des contractions spléniques et rénales observées.

Cet ensemble de faits établit que l'exclusion fonctionnelle ou anatomique des zones baro-sensibles aortique et carotidiennes détermine le passage d'une substance vaso-constrictive dans le sang du Chien décapsulé. L'ablation des glandes surrénales et la vérification de l'absence de capsules aberrantes éli-

minent l'intervention d'adrénaline de provenance surrénale. L'énervation du foie écarte l'interprétation hépatique exclusive du phénomène. Le rôle du tissu chromaffine accessoire peut être invoqué, mais il apparaît négligeable (CANNON, 1921). On est ainsi amené logiquement à admettre qu'il s'agit de la sympathine que l'accroissement du tonus des nerfs vaso-moteurs de la presque totalité du corps fait apparaître dans le sang en quantité non négligeable. Quelle que soit l'opinion à laquelle on se rallie, il est, et demeure démontré que l'hypertension consécutive à l'ablation des nerfs de Hering chez le Chien décapsulé, relève particulièrement d'un facteur humoral dont les effets s'ajoutent à ceux de l'adrénaline, lorsque l'animal est porteur de ses glandes médullo-surrénales.

En résumé, trois mécanismes concourent à la production de la forte hypertension que crée l'énervation des zones vaso-sensibles cardio-aortiques et sino-carotidiennes, à savoir :

1° *L'augmentation du tonus vaso-moteur bulbaire ;*

2° *L'intensification notable de l'adrénalino-sécrétion ;*

3° *L'apparition dans le sang d'un produit vaso-constricteur autre que l'hormone médullo-surrénale, et que l'on peut regarder comme étant de la sympathine.*

V. — LA RECHERCHE DES SUBSTANCES
VASO-CONSTRICTIVES
DANS LE SANG DES CHIENS HYPERTENDUS

Les expériences sur lesquelles se fondent les conclusions précédentes sont toutes extemporanées ; elles utilisent les techniques classiques en vaso-motricité : kymographie, oncographie, anastomose sur-rénalo-jugulaire, etc... Pour en vérifier les résultats, il est logique de rechercher, à l'aide d'autres méthodes, si le sang des Chiens hypertendus par frénicectomie contient des substances vaso-constrictives, d'abord immédiatement, puis longtemps après énérvation des zones baro-sensibles. Les données acquises de cette manière sont très réduites.

En 1931, HARTWITSCH et HESSEL opèrent sur le Lapin dont ils examinent le pouvoir constricteur du sang avant et après l'exclusion des quatre nerfs frénateurs. Ils utilisent pour cela l'oreille isolée et perfusée du Lapin (méthode de RISCHBIETER, 1913). Leurs expériences se résument comme suit :

1° Le sang de la veine cave inférieure prélevé juste au-dessus de l'abouchement des veines surrénales, possède presque toujours un pouvoir vaso-constricteur plus marqué après qu'avant l'ablation des frénateurs. Cette recherche confirme que l'énérvation des zones vaso-sensibles accroît l'adrénalino-sécrétion.

2° Chez 29 Lapins, le sang artériel s'est montré 22 fois doué de propriétés vaso-constrictives après la section des nerfs dépresseurs aortiques et sino-carotidiens ; 7 fois les effets sont demeurés négatifs.

3° Dans 6 expériences, HARTWITSCH et HESSEL ont décapsulé leurs animaux avant de rechercher les substances vaso-constrictives dans le sang artériel. Dans 5 cas, ils ont trouvé un pouvoir constricteur tout à fait semblable à celui dont ils ont noté l'existence chez les 22 Lapins non-surrénalectomisés. Dans un seul cas, il ne s'est produit aucune modification. La défrénation fait donc apparaître une substance vaso-constrictive dans le sang du Lapin décapsulé.

4° Pour décider de la nature de ces produits vaso-constricteurs, les auteurs ont utilisé l'oreille isolée de Lapin préalablement ergotaminisée de façon à lyser les effets de l'adrénaline. Dans 7 recherches de cette sorte, exécutées avec du sang d'animaux porteurs de leurs capsules surrénales, ils ont vu 3 fois l'action vaso-constrictive s'atténuer ou disparaître ; dans 4 cas, elle n'a pas été modifiée. Avec du sang des Lapins surrénalectomisés, l'ergotaminisation n'a rien changé aux propriétés vaso-constrictives apparues après la section des nerfs dépresseurs.

De leurs investigations, HARWITSCH et HESSEL concluent que l'énervation des zones vaso-sensibles aortiques et sino-carotidiennes enrichit le sang artériel en principes vaso-constricteurs. La comparaison des enrichissements obtenus avant et après la surré-

nalectomie bilatérale permet de penser que l'adrénaline d'origine capsulaire ne représente qu'une partie des substances vaso-constrictives apparues dans le sang. L'emploi de l'ergotamine confirme cette déduction : l'inconstance des modifications apportées par ce toxique aux propriétés constrictives des échantillons essayés conduit à admettre que, dans certains cas, peu nombreux, l'adrénaline intervient seule, mais que dans les cas les plus fréquents l'hormone médullo-surrénale ne joue qu'un faible rôle, parce qu'elle n'atteint que rarement la concentration suffisante dans le sang artériel, pour jouir d'une influence réelle. Le fait que l'ergotamine ne supprime pas le pouvoir vaso-constricteur du sang chez le Lapin frénicectomisé après sa décapsulation autorise à rejeter l'intervention éventuelle du tissu chromaffine accessoire. Aussi HARWITSCH et HESSEL concluent-ils qu'il apparaît dans les milieux circulants, en plus de l'adrénaline, une substance non spécifique, une « constrictine » de nature non définie.

En 1935, KONSCHegg (de Graz) a fait les mêmes recherches que les auteurs précédents en utilisant comme test des lambeaux de vaisseaux humains prélevés au plus tard six heures après la mort. Ils sont plongés dans une solution de Ringer à 37° et de pH 7,3 à 7,6. C'est sur eux qu'est recherchée l'action vaso-constrictive du sang au moyen d'un levier inscripteur, réalisant une multiplication par 25. Cet auteur trouve que des Lapins, dont un ou deux sinus carotidiens ont été enlevés, sont hypertendus (me-

sûre de la pression artérielle par la méthode de NEUMANN au niveau de l'artère auriculaire) ; leur sang contient des substances vaso-constrictives ainsi que leur sérum. Parce qu'il n'est pas parvenu à démontrer l'existence d'adrénaline active dans le sang ou le sérum de ces animaux en usant de l'intestin isolé du Lapin, KONSCHIEGG conclut de ces expériences que l'ablation des frénateurs accroît la présence de « constrictine » dans le sang.

Les résultats expérimentaux de KONSCHIEGG s'accordent avec l'idée que la frénicectomie fait apparaître des substances vaso-constrictives dans le sang. Mais il est surprenant que cet auteur n'accorde aucune participation à l'adrénaline dans la production de l'hypertension : le fait qu'il n'a pas décapsulé ses animaux ou qu'il n'a pas inactivé leur adrénalino-sécrétion, enlève beaucoup de valeur à ses conclusions en raison de la technique qu'il a utilisée pour rechercher l'hormone médullo-surrénale.

Quant aux résultats expérimentaux de HARWITSCH et HESSEL, ils coïncident bien avec les faits décrits par H. HERMANN et ses collaborateurs : avec des méthodes différentes, ces groupes d'auteurs aboutissent à cette conclusion que la frénicectomie fait apparaître dans le sang (du Lapin ou du Chien) des produits vaso-constricteurs autres que l'adrénaline de provenance surrénale. Leurs conclusions diffèrent cependant sur plusieurs points. L'école lyonnaise ne pense pas que le rôle de l'adrénaline, dans la production de l'hypertension expérimentale par ablation des frénateurs, soit négligeable : jamais, HER-

MANN et ses élèves, comme d'ailleurs les auteurs qui se sont avant eux occupés de la question (C. HEYMANS et ses collaborateurs ; TOURNADE, MALMEJAC, etc...), n'ont éprouvé de difficulté à déceler une suractivité adrénalino-sécrétrice notable lors de la quadruple frénicectomie. De plus, HARWITSCH et HESSEL croient à l'intervention d'une « constrictine » non spécifique, tandis qu'HERMANN admet l'apparition de la sympathine de CANNON, ainsi qu'il a été dit plus haut. Sur ce point le débat ne fait que s'amorcer ; il demande de nouvelles investigations, et nous aurons l'occasion d'y revenir au cours de notre exposé. Notons seulement que les expérimentateurs allemands n'ont pas envisagé l'hypothèse sympathicomimétique, mais que leurs résultats, après usage de l'ergotamine, n'y sont pas favorables ; cet agent sympatholytique abolit, en effet, aussi bien les actions vaso-constrictives de la sympathine que celles de l'adrénaline.

On voit que les travaux accomplis jusqu'ici pour rechercher les substances vaso-constrictives dans le sang des animaux hypertendus par défrénation, laisse persister une obscurité. Nous allons essayer de l'atténuer par l'exposé de nos recherches personnelles.

CHAPITRE II

TECHNIQUE UTILISÉE DANS NOS RECHERCHES

Nos expériences comportent deux parties : 1° la réalisation chirurgicale de la frénicectomie totale, et la mesure de la pression artérielle chez le Chien ; 2° la recherche des substances vaso-constrictives dans le sang.

1° En ce qui concerne l'exérèse des nerfs frénateurs, elle a été effectuée chez tous nos animaux par le D^r JOURDAN, suivant la technique de E. KOCH, décrite dans les pages précédentes. Nous n'y reviendrons donc pas. Signalons cependant que chez les sept Chiens opérés, nous n'avons observé aucun incident. C. HEYMANS et J.-J. BOUCKAERT ont indiqué, en 1931 et 1933, que « l'énervation des zones vaso-sensibles aortique et sino-carotidienne donne fréquemment lieu à des accidents mortels survenant au cours de l'opération ou très rapidement après celle-ci, et caractérisés par une fibrillation cardiaque, un collapsus circulatoire ou un arrêt respiratoire ». H.-E. HERING (1927), E. KOCH, MIES et NORD-

MANN (1927), P. REGNIERS (1930), WITT, KATZ et KOHN (1932), ont signalé des cas analogues. Il semble que l'absence d'incidents immédiats ou précoces dans notre expérimentation soit due à ce que tous les Chiens opérés ont été choisis jeunes, et en bonne forme.

Pour mesurer la pression artérielle des Chiens, qu'ils soient normaux ou hypertendus, nous avons utilisé deux procédés : la méthode oscillométrique, et la ponction fémorale. L'usage de l'oscillomètre de Pachon est rendu applicable au Chien grâce à un brassard spécial, à double manchette et adapté à la forme de la cuisse du Chien. La détermination de la pression moyenne dynamique se fait comme chez l'Homme. En règle générale les Chiens acceptent volontiers l'application du brassard, et les quelques manipulations nécessaires à l'obtention des chiffres corrects. S'ils s'agitent on peut, en les caressant, obtenir qu'ils restent tranquilles. Au surplus la répétition des prises de pression permet, si le besoin s'en fait sentir, de pratiquer des mesures de plus en plus satisfaisantes.

La ponction de l'artère fémorale donne évidemment des résultats plus sûrs. L'animal est couché sur le dos ; on aseptise sa région inguinale avec un peu de teinture d'iode, puis on ponctionne à travers la peau son artère fémorale dans le triangle de Scarpa à l'aide d'une aiguille (9/10° de millimètre et à biseau court) reliée au kymographe de Ludwig. Celui-ci inscrit la pression sur un cylindre enregistreur que l'on fait tourner à petite vitesse de façon à obtenir

une ligne horizontale qui marque le niveau tensionnel.

Immédiatement après le retrait de l'aiguille, on marque le zéro du manomètre sur le tracé ; dans le même temps on fait comprimer par un aide la région ponctionnée, de façon à éviter la formation d'un hématome. Si celui-ci se produit, il se résorbe aisément. Nous n'avons jamais vu jusqu'ici, d'accidents graves se produire en utilisant ce procédé direct de mesure de la pression artérielle. Celle-ci est la pression moyenne dynamique vraie, puisque le manomètre est relié à l'artère par une aiguille très rétrécie qui amortit les oscillations cardiaques. Ici encore il est bon d'accoutumer l'animal à cette petite intervention, et bientôt les Chiens l'acceptent sans manifester de crainte ou de colère.

2° Pour déceler les substances vaso-constrictrices dans le sang nous avons utilisé la préparation du train postérieur de Grenouille dite de Læwen-Trendelenburg. Il semble que ce soit LÆWEN qui l'ait le premier mise en œuvre, en 1904, puis O'CONNOR, en 1912. TRENDELENBURG, en 1916, a apporté d'intéressants perfectionnements à cette méthode. Nous rapportons ci-dessous la description qu'en donne A. JULLIEN.

Avant de décrire la technique, il nous faut faire un bref rappel de la distribution des vaisseaux dans le train postérieur de la Grenouille. L'aorte, que l'on trouve immédiatement en avant du rachis, donne différentes branches viscérales ; elle se divise en bas en deux troncs : les artères iliaques communes.

Celles-ci sont situées dorsalement par rapport aux nerfs lombaires, et pénètrent dans la cuisse sous le nom d'artère ischiatique, après avoir donné l'artère fémorale. La veine fémorale qui passe dans la région inférieure de la cuisse, et la veine sciatique qui en parcourt la région postérieure, rapprochée du nerf sciatique, sont réunies vers la racine de la cuisse par un rameau : la veine iliaque transverse, puis se réunissent pour former un tronc commun, la veine iliaque commune. Cette dernière se capillarise dans le rein correspondant. Des veines fémorales se détachent deux rameaux, qui bientôt s'unissent pour constituer un vaisseau unique : la veine abdominale qui longe la paroi ventrale.

Le matériel nécessaire comprend deux flacons de Mariotte qui doivent contenir, l'un la solution de Ringer, l'autre la solution étudiée ; un robinet à trois voies pour permettre le passage de l'une ou l'autre solution. A l'extrémité du tuyau de caoutchouc venant du robinet, on place une canule de verre très fine que l'on introduira dans l'aorte. Il faut encore une autre canule pour introduire dans la veine abdominale. La hauteur des flacons de Mariotte au-dessus du plan de la préparation doit être de 1 mètre environ ¹ ; il faut de toute façon la laisser fixe pendant tout le temps que dure l'expérience.

« *Préparation de la Grenouille.* — a) Détruire les

¹ Pour notre part, nous avons employé une hauteur de 0 m. 50 seulement, pour éviter une infiltration oedémateuse trop rapide.

centres nerveux de la Grenouille en passant une longue aiguille dans le cerveau et le canal rachidien ; *b*) Placer la Grenouille sur le dos et la fixer à l'aide d'épingles par ses deux pattes antérieures sur une plaque de liège. Inciser la paroi abdominale suivant un volet rectangulaire que l'on rabat vers les pattes postérieures. Au lambeau adhère la veine abdominale. Arrêter l'hémorragie produite par la section de cette dernière avec une pince de Kocher ; la veine gonflée de sang recevra avec plus de facilité la canule compte-gouttes ; *c*) Ligaturer les veines iliaques communes : ainsi on refoulera tout le sang revenant des membres postérieurs par la veine abdominale ; *d*) Rechercher l'aorte. Il est inutile d'éviscérer l'animal. A l'aide de pinces et de ciseaux, dégager les organes et les reclinier à droite. L'aorte apparaît devant la colonne vertébrale. Soulever le vaisseau à l'aide d'une sonde cannelée glissée sous la partie comprise entre le tronc cœliaque et les artères rénales. On aura ainsi une longueur d'aorte suffisante pour le montage qui va suivre. Passer un fil sous le vaisseau ; *e*) Mise en place des canules : 1° L'animal ainsi préparé, introduire la canule venant du robinet à trois voies dans l'aorte. L'opération est délicate, il est bon de procéder ainsi : en un point soulevé par la sonde cannelée, introduire une épingle sur une longueur de 6 à 8 millimètres, la retirer et introduire la canule par cet orifice avant d'avoir complètement enlevé l'épingle. Bien vérifier au préalable que la canule est pleine de Ringer, sinon les bulles d'air empêcheraient la per-

fusion. Ligaturer le vaisseau sur la canule avec le fil d'attente. Pour éviter toute traction sur l'aorte, celle-ci devant conserver le plus possible sa position naturelle, coucher la canule sur un bloc de liège convenablement entaillé et fixé par des épingles à la plaque de la préparation ; — 2° Pose de la canule compte-gouttes dans la veine abdominale : passer un fil d'attente sous la veine abdominale au moyen d'une aiguille. Inciser ensuite la veine vers son extrémité libre avec des ciseaux fins et, dans l'ouverture, glisser la canule ; si elle est bien en place, elle se remplit immédiatement de sang. Il ne reste plus qu'à nouer le fil d'attente pour empêcher la canule de ressortir. »

Le montage étant ainsi terminé, ouvrir le robinet pour laisser passer la solution de Ringer et effectuer la perfusion. Par la canule de la veine abdominale on voit s'écouler des gouttes à une vitesse déterminée par la hauteur du flacon perfuseur.

Pour inscrire cet écoulement nous nous servons d'un compte-gouttes électrique à goutte de mercure (Rhéomètre électrique de Condom). La chute des gouttes sur un fil spiralé établit le contact sur le mercure, l'excitation se transmet à un signal électrique de Desprez. Un autre signal nous permet d'enregistrer le temps.

Nous avons choisi cette méthode en raison de sa simplicité technique et de sa sensibilité. Selon TRENDLENBURG celle-ci atteindrait avec l'adrénaline $1 \times 5 \times 10^{-7}$ et s'élèverait parfois à $1 \times 5 \times 10^{-10}$. Pour notre part nous retenons le chiffre 1×10^{-7} comme

raisonnable, car nous avons plusieurs fois constaté la réponse de la préparation à cette concentration d'adrénaline. TRENDELENBURG admet que l'on peut perfuser la préparation pendant une heure à une heure et demie avec du liquide de Ringer, et qu'à ce moment elle est sensible à 1 cc. d'adrénaline diluée au 20 millionième. Après une demi-journée, on peut, toujours selon TRENDELENBURG, déceler des réactions vaso-constrictives avec des concentrations très faibles, même plus faibles que la précédente, puisqu'il cite les chiffres de 1/50 à 1/100 millions. En ce qui nous concerne, nous n'avons jamais utilisé des durées d'expérience aussi longues, et nous nous sommes constamment défié de la sensibilisation de la préparation par les passages répétés de substances vaso-constrictives. Il nous est de plus apparu que des infiltrations oedémateuses se produisent rapidement dans le train postérieur de la Grenouille perfusée, et qu'il convient d'aller vite, si l'on veut échapper à cette cause d'erreur.

Il existe un autre inconvénient à la méthode, tout au moins du point de vue qui nous intéresse ici. Si la technique de TRENDELENBURG est parfaite pour doser, par exemple, l'adrénaline contenue dans une solution ou dans un extrait de capsule surrénale, elle n'est pas exempte d'imprécisions dès l'instant où il s'agit de manipuler du sang. O'CONNOR (1912), TRENDELENBURG (1910-1916), HANDOVSKY et PICK (1913), GUGGENHEIM et LÖFFLER (1916), DITTLER (1918), ont montré qu'il apparaît dans le sang des substances vaso-constrictives au cours de la coagu-

lation. Il en apparaîtrait même, signale Bomskov, dans le sang citraté qui, quelques minutes après sa récolte, serait doué d'un plus fort pouvoir vaso-constricteur, qu'immédiatement après sa sortie des vaisseaux. Notre expérience personnelle basée sur plus de 200 préparations nous porte à dire que l'on a beaucoup exagéré l'importance de cette cause d'erreur. Quoi qu'il en soit, nous nous en sommes constamment méfié, et nous avons, à dessein, multiplié les recherches témoin, soit en essayant comparative-ment le sang d'un animal hypertendu et celui d'un animal normal sur la même préparation, soit en recueillant un grand nombre de documents sur les propriétés vaso-constrictives du sang de Chiens normaux. Au surplus, nous avons utilisé systématiquement, soit le sang citraté, soit le sérum sanguin recueilli aussi précocement que possible après une centrifugation énergique et immédiate du sang récolté.

Pour donner une idée plus concrète de cette technique, nous avons cru utile d'exposer ici le protocole d'une des expériences. *Nous rappellerons une fois pour toutes, que les dilutions préparées avec le sérum ou plasma divers ont toujours été faites avec 1 cc. de ces liquides pour 19 cc. de la solution de Ringer.*

EXPÉRIENCE DU 24 JANVIER 1937.

A 14 heures, on monte la préparation de Lâwen-Trendelenburg d'après la technique décrite ci-dessus.

A 14 h. 30, la perfusion est établie. A ce moment on

fait les prises de sang à deux Chiens, à qui on vient de prendre la pression artérielle : l'un, le témoin, pression de 110 mm. Hg (pour la clarté de l'exposé, nous appellerons son plasma, plasma I), et l'autre, l'animal en hypertension chronique expérimentale, pression de 218 mm. Hg, (dont le sérum sera le plasma II). Ces prises de sang sont faites à la seringue avec 1 centimètre cube de solution citratée à 4 % pour 9 centimètres cubes de sang. On centrifuge immédiatement à très grande vitesse pendant dix minutes, et le plasma est prélevé dès l'arrêt de la centrifugation. Pendant ce temps on lave le train postérieur de la grenouille en le perfusant avec du Ringer pur pour permettre à l'écoulement de s'établir d'une manière constante. On supprime ainsi une importante cause d'erreur.

A 14 h. 40, enregistrement sur le cylindre de la vitesse d'écoulement de la solution de Ringer, contenant le plasma I : l'inscription nous montre :

1 ^{er} essai.		78 gouttes.
2 ^e essai.		76 —
3 ^e essai.		77 —

On établit ainsi une moyenne à 77 gouttes.

A 14 h. 53, on fait passer de nouveau la solution pure de Ringer pour laver le train postérieur perfusé et obtenir le retour à l'écoulement primitif à 80 gouttes par minute.

A 14 h. 55, perfusion avec la solution de Ringer, contenant le plasma II. L'inscription nous montre un ralentissement important :

1 ^{er} essai.		27 gouttes.
2 ^e —		25 —
3 ^e —		24 —

A 15 h. 05, on laisse passer à nouveau la solution pure de Ringer pour vérifier que le ralentissement est bien dû au phénomène vaso-moteur, et non à des causes d'erreur

possible. L'écoulement remonte progressivement pour atteindre, après cinq minutes de perfusion, 75 gouttes par minute.

En résumé, on obtient les résultats suivants :

Ringer pur.	.	écoulement de 80 gouttes par minute.
Ringer + plasma I	— — 77	— — —
Ringer + plasma II	— — 25	— — —

Le plasma du Chien normal ne donne qu'un ralentissement de 4 %, alors que celui du Chien en hypertension expérimentale, provoque un ralentissement de 60 %.

Dans tout ce qui suivra, les ralentissements seront toujours indiqués en % de chaque débit initial dans la préparation de Lâwen-Trendelenburg : en conséquence, lorsque nous indiquerons un ralentissement de n %, cela voudra dire que le débit a diminué de n % avec le liquide considéré et par rapport au débit initial.

L'usage prolongé de cette technique nous a montré qu'il peut se produire des variations de 10 % au maximum en plus ou moins dans l'écoulement du liquide de Ringer. On ne considérera donc pas une telle modification des chiffres comme absolument significative, mais seulement des ralentissements supérieurs à ce chiffre.

Notons enfin une dernière précaution : il arrive souvent qu'après avoir fait passer le sang témoin qui ne donne qu'une faible vaso-constriction, la préparation soit sensibilisée, ce qui amène un ralentissement trop intense lorsqu'on utilise le sang d'un animal hypertendu. Pour éviter cet inconvénient, nous

avons, à maintes reprises, manié d'abord le plasma de l'animal hypertendu, puis celui de l'animal témoin. Il nous a paru qu'en opérant ainsi, l'écart de 10 % puisse être réduit ; néanmoins nous estimons qu'un ralentissement de 10 % n'a pas de signification, et ne permet pas d'affirmer que le sujet se comporte différemment d'un sujet normal.

CHAPITRE III

LE POUVOIR VASO-CONSTRICTEUR DU SANG DES CHIENS NORMAUX ET DES CHIENS HYPERTENDUS

I. — CHIENS TÉMOINS

A priori, il peut sembler très simple d'apprécier, en usant de la technique que nous venons de décrire, le pouvoir vaso-constricteur d'un sang. En réalité, si le test d'appréciation est sensible, et si la méthode mise en œuvre est relativement aisée, il faut se garder de certaines difficultés dont les principales sont les suivantes :

1° Si l'animal est anesthésié, rien de plus facile que de lui prélever du sang artériel ou veineux¹; toutefois, l'utilisation du chloralose et la phase d'agitation qui se produit si fréquemment avec ce narcotique, peuvent troubler les conditions expérimentales. On notera, dans les tableaux ci-dessous, le pou-

¹ Dans nos expériences, il n'est pas apparu qu'il y ait des différences entre les deux liquides.

voir vaso-constricteur élevé du sang d'un animal qui s'est violemment agité dans la période qui a suivi l'injection intraveineuse de chloralosane (expérience du 29 janvier 1937). Il est vraisemblable qu'une décharge intense d'adrénaline a notablement enrichi le sang en pouvoir vaso-constricteur.

2° Chez le Chien non narcosé, il est techniquement facile de prélever du sang dans une veine saphène, mais ici intervient un élément qu'il est assez difficile d'éliminer : l'émotion. Si certains sujets sont dociles, et se laissent facilement fixer sur une gouttière de Claude Bernard, d'autres se débattent, crient, manifestent indiscutablement de la crainte ou de la colère. Leurs pupilles sont largement dilatées. Il n'est pas niable que, sous l'influence de l'émotion, leur sang contient des substances vaso-constrictives, et en particulier de l'adrénaline dont on connaît, depuis les travaux de CANNON, la participation aux manifestations émotives de la vie végétative (cf. expériences du 6 décembre 1937 et 2 mai 1938). On peut, aussi bien, prélever du sang artériel par ponction fémorale. Nous l'avons fait à différentes reprises. Dans ce cas, on mesure également la pression artérielle par le même procédé, ce qui évite des manipulations successives.

Les tableaux I et II résument l'ensemble de nos résultats obtenus chez 33 animaux différents, le plus grand nombre n'ayant servi qu'à une seule, quelques-uns à deux déterminations. Ce détail a son importance, car à mesure que les Chiens sont utilisés pour des prélèvements successifs, ils s'habituent à

l'opération, et finissent pas ne plus manifester aucune émotion. La répétition de la prise de sang tend donc à diminuer l'intervention du facteur émotif.

TABLEAU I

Pouvoir vaso-constricteur du sang des Chiens témoins.

(Expériences faites avec du sérum provenant de sang veineux.)

DATES	PRESSION MOYENNE ¹	RALENTISSE- MENT	OBSERVATIONS
	EN MM. HG	EN %	
21 janv. 1937.	120	10	Sang artériel. Prise de sang après chloralose. Chien très agité.
26 janv. 1937.	100	4	
29 janv. 1937.	130	35	
10 févr. 1937.	110	10	Sang veineux. Chien chloralosé, sang veineux.
10 févr. 1937.		7	
8 mars 1937.	90	4	
18 mars 1937.	100	3	
7 avril 1937.	110	10	
13 avril 1937.	100	8	
20 avril 1937.	100	5	
29 nov. 1937.	90	2	
2 déc. 1937.	120	10	
6 déc. 1937.	120	60	
			Décharge probable d'adrénaline, l'animal s'est débattu.
10 janv. 1938.	100	2	Le Chien s'est débattu pour la prise de sang.
12 janv. 1938.	100	2	
24 avril 1938.	110	4	
25 avril 1938.	100	12	
2 mai 1938.	100	4	
6 mai 1938.	100	6	

C'est ce qui s'est produit chez nos Chiens hypertendus et c'est à dessein que nous n'avons pas cherché à obtenir cette accoutumance chez nos Chiens témoins, afin de nous placer dans les conditions les plus favo-

¹ Les pressions ont été prises à l'oscillomètre de Pachon.

rables à l'apparition d'adrénaline dans leur sang. Ainsi les conditions expérimentales jouent-elles en faveur d'un fort pouvoir vaso-constricteur chez les lémoins, et en sens inverse chez les sujets frénicec-tomisés. Nos résultats ne peuvent en être que plus

TABLEAU II

**Pouvoir vaso-constricteur du sang
provenant des Chiens témoins.**

(Expériences faites avec du plasma citraté provenant de sang veineux.)

DATES	PRESSIION MOYENNE EN MM. HG ¹	RALENTISSE- MENT EN 1 %	OBSERVA- TIONS
12 nov. 1938.	100.	3	Animal chlo- ralosé.
12 nov. 1938.	130.	10	
12 nov. 1938.	110.	3	
14 nov. 1938.	100.	8	
16 nov. 1938.	130.	5	
17 nov. 1938.		4	
18 nov. 1938.	170 ponction fémorale	10	
26 nov. 1938.	136 ponction fémorale	0	
1 ^{er} déc. 1938.	136 ponction fémorale	0	
6 déc. 1938.	124.	2	
23 janv. 1939	100.	4	
24 janv. 1939	100.	5	
2 févr. 1939.	110.	5	
15 févr. 1939.	120.	6	

démonstratifs. Nous les résumerons ainsi qu'il suit :

Que ce soit du sérum ou du plasma citraté prove-
nant de sang veineux, les chiffres sont assez voisins
les uns des autres ; ils sont toutefois un peu plus
élevés dans le premier cas que dans le second. Si l'on
écarte les quelques valeurs aberrantes, dues à ce que
l'animal s'est débattu au cours de la prise de sang,

¹ Les pressions sont prises à l'oscillomètre de Pachon, sauf mention
spéciale.

on voit que le pouvoir vaso-constricteur du sang veineux normal est faible et qu'il atteint au maximum 10 %, les chiffres les plus fréquemment observés étant de 4 à 5 %. *Nous pouvons donc conclure qu'il y a très peu de substances vaso-constrictives dans les milieux circulants du Chien à pression normale.*

II. — CHIENS CHLORALOSÉS ET FRENICECTOMISÉS

Afin de vérifier les données très exactes des expériences à type oncographique, nous avons réalisé quelques essais extemporanés avec la méthode de Trendelenburg. Celui du 17 novembre 1938 est particulièrement démonstratif.

EXPÉRIENCE

Un Chien ♂ de 25 kilogrammes est chloralosé à 14 h. 30. On prélève par la veine saphène du sang que l'on recueille sur citrate, et que l'on centrifuge immédiatement. Le pouvoir vaso-constricteur du plasma ainsi récolté est faible (5 %). On pratique alors la section des vagues au cou et l'exérèse des nerfs sino-carotidiens ; puis on prélève au bout de quelques minutes un nouvel échantillon de sang que l'on soumet au même traitement ; on trouve cette fois un ralentissement de 30 %. Il est donc certain que la quadruple frénicectomie a enrichi le sang en substances vaso-constrictives.

L'apparition de ces produits vaso-constricteurs après la défrénation est si manifeste, qu'elle permet de reconnaître si le sang provient d'un animal

hypertendu ou non. C'est ainsi que, le 18 janvier 1939, un échantillon de sang artériel citraté, qui nous est livré comme témoin, donne un ralentissement considérable de 60 %. Etonné de ce résultat, nous demandons au D^r JOURDAN qui nous avait remis le tube, s'il n'y a pas une erreur. Il nous est répondu que la ponction fémorale a été faite après la frénicectomie (et non pas avant) à un moment où la pression de l'animal s'élevait à 206 mm. Hg. Cet incident, réalisé à dessein par le D^r JOURDAN pour vérifier la sensibilité de la méthode, montre mieux qu'un long développement, combien il est sûr que la défrénation fait apparaître des produits vaso-constricteurs dans le sang.

Il nous a semblé inutile de poursuivre longuement ce type d'expérience, et c'est plus spécialement sur des animaux conservés longtemps, après les avoir rendus hypertendus, que nous avons réalisé nos recherches.

III. — CHIENS CHRONIQUEMENT HYPERTENDUS

Nous en avons suivi régulièrement six, à savoir :

- « Freno » — opéré le 6 février 1936, et suivi à partir du 10 février 1937 jusqu'à ce jour, soit pendant plus de deux ans.
- « Noiraud » — opéré le 30 janvier 1937, et suivi jusqu'au 15 mai 1937, date de sa mort accidentelle.

« Blanchette » — opérée le 27 mai 1937, et suivie jusqu'au 12 novembre 1938, date à laquelle on a énérvé sa surrénale gauche.

« Barbillot » — opéré le 18 mai 1938, et suivi jusqu'au 3 décembre 1938, date à laquelle on a cureté et énérvé sa surrénale gauche.

« Achille » — opéré le 26 novembre 1938, et suivi jusqu'à ce jour.

« Ulysse » — opéré le 1^{er} décembre 1938, et suivi jusqu'à ce jour.

Le sang veineux ou artériel de *tous ces animaux* s'est toujours montré vaso-constricteur sur la préparation de Lâwen-Trendelenburg, avec des variations plus ou moins étendues, que nous résumons dans le tableau suivant :

CHIENS	PRESSIION ARTÉRIELLE MOYENNE	POUVOIR VASO- CONSTRICTEUR DU SANG
« Fréno »	210 à 260 mm. Hg.	25 à 50 %
« Noiraud » . . .	166 à 220 mm. Hg.	30 à 45 %
« Blanchette » . .	200 à 280 mm. Hg.	30 à 40 %
« Barbillot » . . .	170 à 230 mm. Hg.	30 à 40 %
« Achille »	182 mm. Hg.	35 %
« Ulysse »	152 à 192 mm. Hg.	30 à 40 %

L'observation des Chiens « Barbillot », « Achille » et « Ulysse » est particulièrement démonstrative parce que les circonstances nous ont permis d'apprécier le pouvoir vaso-constricteur de leur sang avant et après l'exclusion des frénateurs,

Chienne « Barbillot ».

DATES	PRESSION ARTÉRIELLE MOYENNE	POUVOIR VASO- CONSTRICTEUR	OBSERVATIONS
25 avril 1938.	100 mm. Hg	12 %	L'animal se dé- bat au cours de la prise de sang.
2 mai 1938.	100 mm. Hg	5 %	
6 mai 1938.	100 mm. Hg	5 %	
Section des nerfs frénateurs le 18 mai 1938.			
27 mai 1938.	?	35 %	
4 juillet 1938.	166 mm. Hg	25 %	
10 nov. 1938.	200 mm. Hg	40 %	
14 nov. 1938.	220 mm. Hg	45 %	

Chien « Achille ».

DATES	PRESSION ARTÉRIELLE MOYENNE	POUVOIR VASO- CONSTRICTEUR	OBSERVATIONS
26 nov. 1938.	136 mm. Hg	1 %	
Section des nerfs frénateurs le 26 novembre 1938.			
6 déc. 1938.	124 mm. Hg	1 %	Pas d'hyperten- sion. Raison inconnue. Id.
12 déc. 1938.	124 mm. Hg	5 %	
23 janv. 1939.	182 mm. Hg	40 %	
24 janv. 1939.	182 mm. Hg	40 %	

Chien « Ulysse ».

DATES	PRESSION ARTÉRIELLE MOYENNE	POUVOIR VASO- CONSTRICTEUR	OBSERVATIONS
1 ^{er} déc. 1938.	136 mm. Hg	1 %	
Section des nerfs frénateurs le 1 ^{er} décembre 1938.			
7 déc. 1938.	192 mm. Hg	43 %	
12 déc. 1938.	192 mm. Hg	43 %	
18 janv. 1939.	154 mm. Hg	30 %	
24 janv. 1939.	154 mm. Hg	30 %	

Il était intéressant de rechercher s'il existait un rapport entre la valeur de la pression sanguine, et

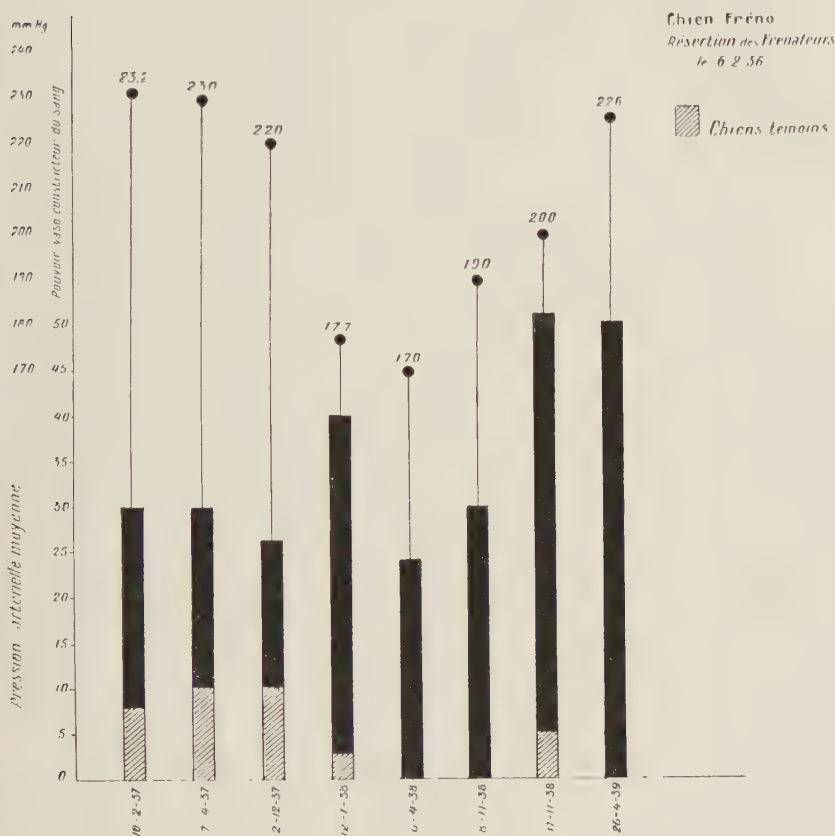


FIG. 2. — Pouvoir vaso-constricteur du sang du Chien « Fréno » hypertendu, et de Chiens témoins.

le taux du ralentissement observé, servant de mesure au pouvoir vaso-constricteur du sang. Les chiffres obtenus chez le Chien « Fréno » rassemblés dans la figure 2, apportent une réponse à la question posée.

Si on les joint à ceux des tableaux ci-dessus, on voit qu'il existe chez un même animal un parallélisme relatif entre le niveau de sa tension et le pouvoir vaso-constricteur de son sang. En réalité les difficultés techniques inhérentes à la méthode de TRENDLENBURG, et surtout la variation individuelle de la sensibilité des Grenouilles vis-à-vis des produits vaso-constricteurs (adrénaline) rendent illusoire la recherche d'un rapport étroit entre le degré de l'hypertension¹ et l'activité vaso-constrictive du sang chez un même sujet, et *a fortiori* chez des sujets différents.

En conclusion de ce premier groupe d'investigations, nous dirons : *La section des quatre nerfs frénateurs confère au sang artériel et veineux du Chien, un pouvoir vaso-constricteur manifeste. Celui-ci dure autant que l'hypertension, et ne marque, comme elle, aucune tendance à rétrocéder* (observation « Freno »). *Ce phénomène est constant ; il est facile à mettre en évidence.*

Il nous faut maintenant rechercher quelles substances vaso-constrictives apparaissent dans le sang après la défrénation et quelle part revient à l'adrénaline dans le ralentissement que nous avons noté sur la préparation de Læwen-Trendelenburg.

¹ Nous avons tenté de rechercher à quelle quantité d'adrénaline correspondait le pouvoir vaso-constricteur observé. Pour les raisons indiquées ci-dessus, nous estimons que cette appréciation est très grossière. Néanmoins, dans plusieurs de nos expériences, un ralentissement de 20 % équivalait à une dilution d'adrénaline de $1 \times 4 \times 10^{-7}$.

IV. — CHIENS A SURRÉNALES INACTIVÉES

Les idées en cours assignent à l'hypertension par frénicectomie une double origine :

- 1° La suractivité du tonus vasomoteur ;
- 2° L'hypersécrétion de l'adrénaline.

Ainsi que nous l'avons indiqué dans l'historique, les recherches de MM. HERMANN et JOURDAN ont ajouté un troisième mécanisme aux deux précédents. Ces physiologistes ont en effet montré par leurs expériences d'oncographie que la défrénation provoque encore chez le Chien décapsulé la vaso-constriction d'organes éternés (fig. 3). Cette réaction ne peut s'expliquer que par le passage dans le sang de produits vaso-constricteurs autres que l'hormone médullo-surrénale. MM. HERMANN et JOURDAN pensent que ces produits ne sont autres que la sympathine de CANNON. Nous avons dit leurs arguments, et nous n'y reviendrons pas ici. Le problème qui s'offre à nous est donc de savoir si, après l'inactivation des capsules surrénales, c'est-à-dire après avoir aboli l'adrénalino-sécrétion, il persiste des substances vaso-constrictives dans le sang des Chiens hypertendus. Accessoirement une autre question se pose : après l'élimination de la glande adrénalino-gène, le pouvoir vaso-constricteur du sang est-il diminué ?

Rappelons ici que HARTWISCH et HESSEL d'une

part, et KONSCHIEGG d'autre part, ont conclu de leurs expériences à la présence de substances vaso-cons-

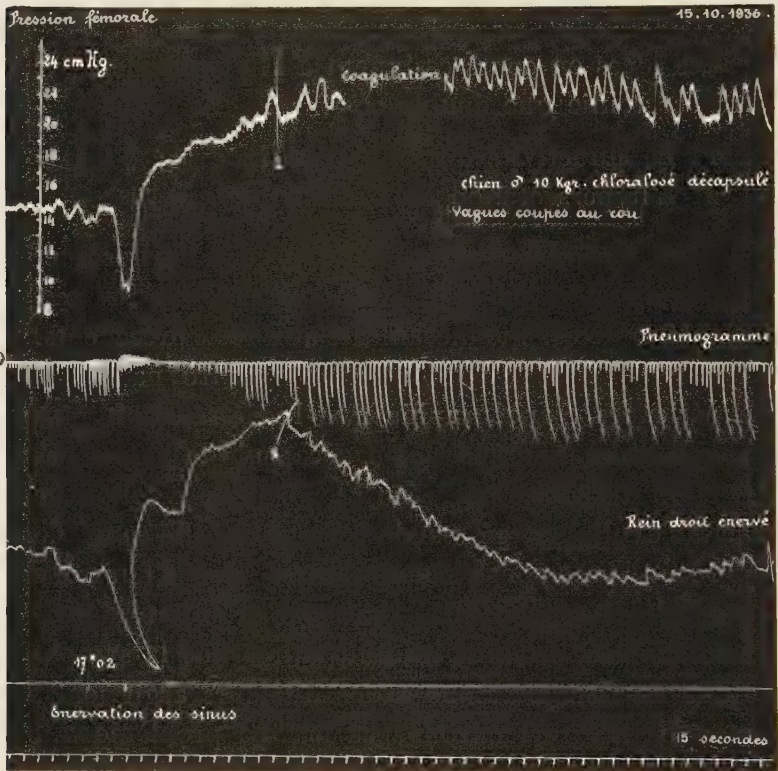


FIG. 3. — L'énervation des sinus carotidiens entraîne la vaso-constriction d'un rein énervé chez un Chien décapsulé, bivagotomisé. Il passe donc une substance vaso-constrictive dans le sang du fait de la frénicectomie.

trictives autres que l'adrénaline dans le sang des Lapins hypertendus par défrénation.

Pour confirmer les résultats de nos devanciers sur le Chien surrénalectomisé, nous avons d'abord

effectué quelques essais extemporanés ; nous citerons en exemple l'expérience du 20 janvier 1937.

EXPÉRIENCE

Chien ♂, 28 kilogrammes, chloralosé à 14 h. 30. On prépare les nerfs vagues et les nerfs de Hering. On inscrit la pression fémorale droite. Après décapsulation bilatérale, on isole le nerf splanchnique gauche et on énerve le rein droit.

17 h. 30, on sectionne les deux nerfs de Hering à une demi-minute d'intervalle. Puis, à 17 h. 38, on pratique la vagotomie bilatérale cervicale.

A 17 h. 50, on fait une prise de sang carotidien que l'on soumet immédiatement à une centrifugation rapide. Le pouvoir vaso-constricteur du sérum est de 40 %. Il existe donc dans le sang une notable quantité de produits vaso-constricteurs. A noter que la réaction de Viale s'est montrée négative.

La médiocrité des résultats obtenus, et l'intervention de cause d'erreurs multiples, nous ont fait abandonner rapidement ce genre d'expérience. Aussi, pour apporter une réponse aux questions posées, avons-nous entrepris plusieurs séries de recherches sur des animaux aseptiquement opérés et longuement observés : nous nous sommes d'abord assuré qu'après l'énervation des capsules surrénales, la frénicectomie détermine une forte hypertension, comme chez le Chien normal, et, dans ce cas, nous avons recherché si le sang contenait des substances hypertensives.

Les expériences d'HEYMANS et BOUCKAERT (1936)

ont prouvé que chez le Chien hypertendu par défré-
nation, la sympathectomie abdominale et la splanch-
nicectomie doubles ne réduisent pas le niveau ten-
sionnel. Ces auteurs ont en effet démontré qu'il faut
enlever la totalité de la chaîne sympathique pour
ramener la pression artérielle à son niveau normal.
Or, l'exérèse des nerfs splanchniques et des chaînes
ganglionnaires abdominales énerve la capsule sur-
rénale et réduit pratiquement à rien la sécrétion
d'adrénaline, ainsi que l'ont établi H. HERMANN, F.
JOURDAN, G. MORIN et J. VIAL (1938). Cette série de
faits amène à conclure que l'adrénaline ne joue
qu'un rôle accessoire dans la constitution de l'hyper-
tension.

En contre-partie des investigations précédentes,
M. HERMANN et ses collaborateurs ont montré que la
résection préalable des chaînes sympathiques abdo-
minales et des nerfs splanchniques bilatéraux n'em-
pêche pas, chez le Chien, l'apparition de l'hyper-
tension lorsqu'on énerve les zones vaso-sensibles
aortique et sino-carotidiennes. C'est sur un animal
ainsi opéré que nous avons cherché les substances
vaso-constrictives par la méthode décrite dans les
pages précédentes. Il s'agit de la Chienne « Den-
drite » dont voici l'observation résumée :

OBSERVATION

« Dendrite » ♀ jeune, 8 kilogrammes, est mise en
observation le 13 novembre 1935. On note que sa pression
artérielle est normale : minimum 8, maximum 14 à
l'oscillomètre de Pachon.

Le 28 novembre 1935, on pratique l'excision des deux chaînes sympathiques lombaires et la résection des nerfs splanchniques droits et gauches. Suites opératoires normales. Dans les mois qui suivent l'intervention, la pression artérielle conserve sa valeur physiologique. On pratique la frénicectomie le 5 juin 1937. Avant cette opération, la pression artérielle prise par ponction fémorale varie entre 130 et 160 mm. Hg ; quatre jours après la section des frénateurs, elle s'élève à 260 mm. Hg. Le 8 juillet 1937, on trouve 248 mm. Hg par le même procédé. Au mois de novembre suivant, c'est-à-dire cinq mois plus tard, nous commençons à examiner le taux des substances vaso-constrictives contenues dans son sang. Les figures 4 et 5 montrent respectivement l'évolution de sa pression artérielle et l'importance des ralentissements observés sur la préparation de Lâwen-Trendelenburg, avec le sang veineux ou artériel de cet animal. Abstraction faite d'une première détermination où l'on trouve seulement 15 %, le pouvoir vaso-constricteur est toujours très intense ; il varie entre 30 et 65 %.

« Dendrite » est tuée au chenil par un de ses congénères, le 18 novembre 1938. A l'autopsie on vérifie que l'ablation des chaînes sympathiques et des nerfs splanchniques est complète. On trouve des glandes surrénales de poids normal (surrénale gauche 0 gr. 670, surrénale droite 0 gr. 679) ; leur teneur en adrénaline est élevée :

Surrénale gauche : 2 gr. 20 pour 1.000 grammes de glande fraîche.

Surrénale droite : 1 gr. 70 pour 1.000 grammes de glande fraîche.

Trois constatations sont à retenir dans cette observation :

1° Malgré l'ablation des chaînes sympathiques et

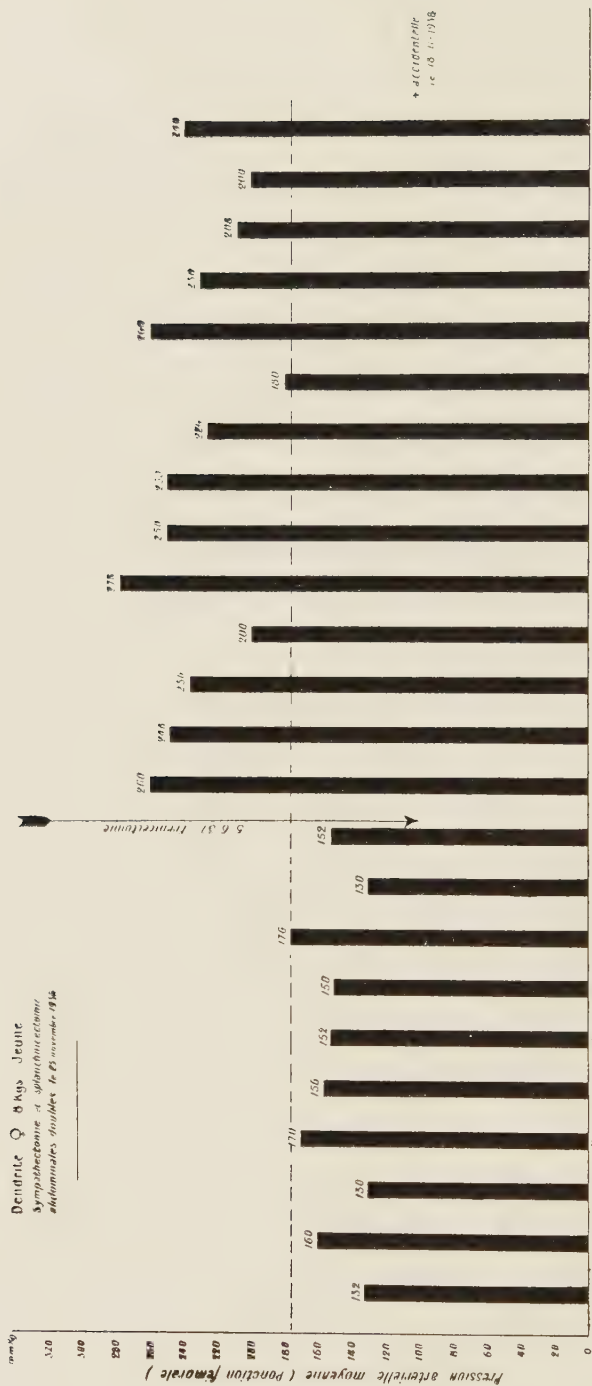


Fig. 4. — Evolution de la pression artérielle chez « Dendrite » sympathectomisée abdominalement et splanchiectomisée bilatéralement. Malgré la déconnexion vasomotrice des viscères abdominaux et l'ablation des glandes surrénales, la défrénation provoque une forte et durable hypertension.

des nerfs splanchniques, c'est-à-dire, pour préciser, malgré la déconnexion vaso-motrice de toute la

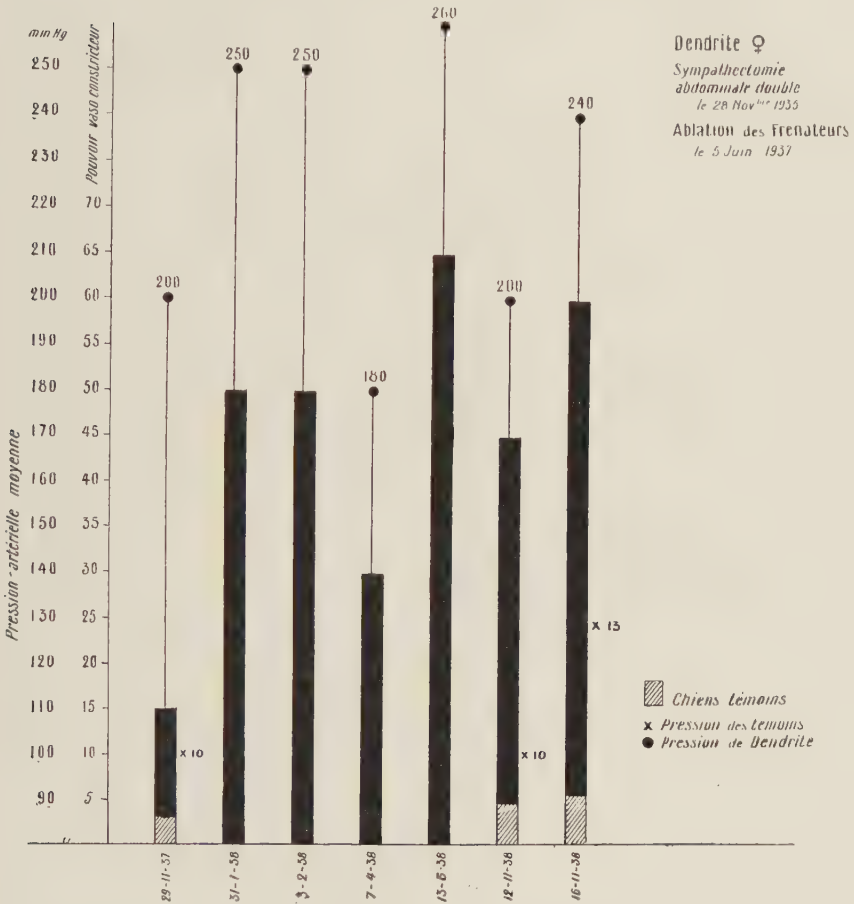


FIG. 5. — Le pouvoir vaso-constricteur du sang de « Dendrite » après sa frénicectomie.

sphère abdominale, et l'énervation des glandes adrénalino-sécrétrices, l'hypertension s'est constituée chez « Dendrite » comme chez un animal à inner-

vation sympathique intacte. Le chiffre élevé, constaté dès le début (260 mm. Hg) en témoigne ;

2° Malgré l'énervation des capsules surrénales, il existe dans le sang de « Dendrite » des substances vaso-constrictives en abondance ;

3° La teneur en adrénaline des capsules surrénales, malgré leur énervation, est chez cet animal manifestement élevée, supérieure à celle que l'on observe dans les glandes surrénales énervées des Chiens non hypertendus¹.

Ce dernier fait nous invite à la prudence dans l'interprétation du pouvoir vaso-constricteur élevé du sang de « Dendrite ». Il est, en effet, anormal de trouver autant d'adrénaline dans la glande médullo-surrénale énervée, et l'on est en droit de se demander si cette anomalie ne se rattache pas, de quelque manière, à cette circonstance que l'animal est hypertendu par frénicectomie. Nous nous garderons donc bien de conclure que l'observation précitée est en défaveur d'une intervention importante de l'adrénalino-sécrétion dans la constitution de l'hypertension chez « Dendrite ». D'autres expériences s'imposent afin de vérifier si, chez le Chien frénicectomisé à surrénales énervées, la teneur de ces glandes est anormalement élevée en adrénaline. Encore faudra-t-il, si le fait se vérifie, rechercher par quel mécanisme se produit cette surcharge. Quoi qu'il en soit, au vu

¹ La teneur en adrénaline des chiens à capsules surrénales énervées est généralement inférieure à la teneur normale de la glande. Le lecteur se reportera à ce sujet à la thèse de GALLONI,

de ces restrictions, il est apparu indispensable d'aborder le problème d'une autre manière.

Puisque l'énervation préalable des glandes surrénales conduit à des résultats passibles d'objections, nous avons pensé qu'il serait plus sûr de pratiquer l'inactivation des capsules surrénales une fois l'hypertension constituée. Si l'adrénaline capsulaire participe de façon importante au maintien de la pression artérielle à un chiffre élevé lorsqu'on énerve les zones vaso-sensibles, cette hypertension doit s'atténuer et le taux des substances vaso-constrictives dans le sang se réduire dès qu'on inactive les glandes surrénales. Les expériences de C. HEYMANS et J.-J. BOUCKAERT ont déjà répondu à la première question : la résection des nerfs splanchniques et des chaînes sympathiques lombaires, en dépit de ses conséquences vaso-motrices et adrénalino-sécrétoires, n'affaiblit pas l'hypertension du Chien frénicectomisé. L'observation de la chienne « Blanchette » confirme cette indication des auteurs belges ; elle va de plus nous apprendre que le pouvoir vaso-constricteur du sang n'est pas diminué.

OBSERVATION

« Blanchette » jeune ♀, 14 kgr. 500 est mise en observation le 20 avril 1937. Sa pression artérielle prise ce jour-là par ponction fémorale est de 140 mm. Hg. Le 27 avril 1937, le Dr Jourdan pratique la quadruple défré-nation sous anesthésie générale ; une ponction fémorale avant l'intervention montre une pression à 130 mm. Hg. Les suites opératoires sont simples ; ablation des fils de

suture le 2 mai. La pression artérielle s'élève immédiatement pour se maintenir à un niveau élevé autour de 270 mm. Hg. Au mois de décembre suivant, nous commençons une série d'expériences pour étudier les substances vaso-constrictives du sang ; la pression à ce moment, prise par ponction fémorale, est de 288 mm. Hg. La figure 6 résume les ralentissements observés sur la préparation de Lâwen-Trendelenburg ; le pouvoir vaso-constricteur varie entre 35 et 70 %.

Le 12 février 1938, « Blanchette » pèse 16 kilogrammes. Le Dr Jourdan énerve la surrénale gauche par résection des nerfs splanchniques et ablation de la chaîne sympathique lombaire gauche. Les suites opératoires sont normales. La pression paraît avoir baissé, puisqu'elle est à 156 mm. Hg, mais elle remonte peu après pour atteindre 190 et 280 mm. Hg. A ce moment, la perfusion du train postérieur de Grenouille montre toujours la présence de substances vaso-constrictives dans le sang (cf. figure 6).

Le 21 mai 1938, le Dr Jourdan enlève la surrénale droite. La pression, le mois suivant, est à 250 mm. Hg et se maintient élevée jusqu'à ce jour.

Malgré l'ablation d'une surrénale et l'énervation de l'autre, le pouvoir vaso-constricteur observé avec le plasma citraté du sang de « Blanchette » reste considérable (cf. fig. 6) ; il varie entre 40 et 50 %.

On peut objecter à l'expérience précédente la persistance de l'une des glandes médullo-surrénales. Sans doute celle-ci est-elle énermée, et pouvons-nous penser qu'elle est inactivée au point de vue de sa sécrétion d'adrénaline. Nous retombons toutefois dans un cas analogue à celui de « Dendrite », et il est toujours possible que la glande adrénalinogène énermée, sécrète des quantités non négligeables

d'hormones par un mécanisme indéterminé, se produisant du fait de l'hypertension. Autrement dit, il

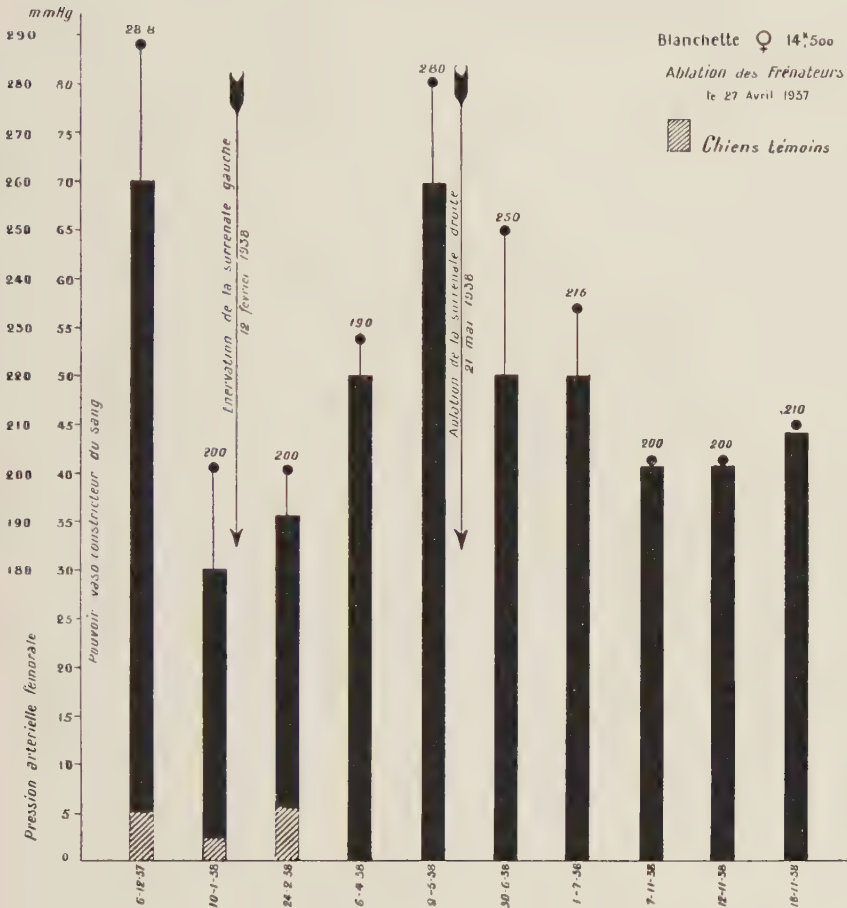


FIG. 6. — Le pouvoir vaso-constricteur de la Chienne « Blanchette » après l'innervation d'une capsule surrénale et l'ablation de la glande opposée.

n'est pas certain que la capsule surrénale ne joue aucun rôle dans l'apparition des substances vaso-constrictives dans le sang de « Blanchette ». Pour

lever ce doute, une dernière expérience a été réalisée chez la chienne « Barbillot », dont voici l'observation :

OBSERVATION

« Barbillot », ♀, 13 kgr. 500, est mise en observation le 25 avril 1938. Sa pression moyenne, mesurée par ponction fémorale, est à trois reprises de 100 mm. Hg. Le taux des substances vaso-constrictives contenu dans le sang est : une fois de 15 % et deux fois de 5 %.

Le 18 mai 1938, le D^r JOURDAN pratique l'ablation des quatre nerfs frénateurs. A partir de ce moment l'animal est en état d'hypertension chronique, sa pression fémorale est de : 166 mm. Hg le 4 juillet ; 200 mm. Hg le 10 novembre ; 220 mm. Hg le 14 novembre ; son sang contient des substances vaso-constrictives (ralentissement de 30 à 40 %).

Le 3 décembre 1938, on énerve la capsule surrénale gauche et on réalise l'évidement de sa médullaire en introduisant une petite curette par une incision pratiquée dans le pôle supérieur de la glande. Le curetage est poursuivi dans tous les sens, jusqu'au moment où l'on perçoit la sensation de dureté et le bruit caractéristique qui avertissent que l'on est au contact de la corticale.

Le 21 janvier 1939, l'animal étant en bon état, on pratique la décapsulation droite par voie lombaire. Les suites de ces deux interventions sont simples, on note toutefois, après le premier temps opératoire, pratiqué par voie abdominale, une éventration, d'ailleurs parfaitement tolérée par la Chienne.

A partir du 2 février 1939 « Barbillot », ayant retrouvé son état de santé habituel, nous en reprenons l'observation. Sa pression a légèrement fléchi les 2, 15 et 20 février, elle est de 178 mm. Hg, le taux des substances vaso-constrictives n'a pas été modifié, il s'élève à 35 %.

Le 26 avril 1939, c'est-à-dire trois mois après la décapsulation droite, la pression artérielle fémorale est de 194 mm. Hg, et le pouvoir vaso-constricteur du sang est élevé (ralentissement de 50 %). Il n'a jamais été aussi accentué (fig. 7).

A l'heure où nous écrivons ces lignes l'animal est en bon état.

Ainsi chez cet animal dont tout le tissu chromaffine capsulaire a disparu, il subsiste dans le sang une forte quantité de substances vaso-constrictives dont l'origine est, de toute évidence, autre que la surrénale. Il serait à coup sûr préférable, pour asseoir davantage cette conclusion, d'apporter le résultat de l'autopsie et de la recherche de l'adrénaline dans la capsule surrénale gauche évidée de sa portion médullaire. Nous ne pouvons actuellement faire état de cette précision, car la chienne « Barbillot » est destinée à une autre série d'investigations, et ne peut être sacrifiée actuellement. En l'absence d'une certitude absolue, nous pouvons néanmoins affirmer que s'il existe une participation adrénalinique capsulaire, celle-ci est minime étant donné la manière dont a été effectué le curetage du tissu chromaffine qui a été aussi poussé que possible.

En résumé, les expériences que nous venons de décrire, et dont la technique s'est à mesure perfectionnée pour éliminer davantage les possibilités d'intervention de l'adrénalino-sécrétion, nous permettent d'affirmer que *chez le Chien privé de ses capsules surrénales, la frénicectomie fait apparaître*

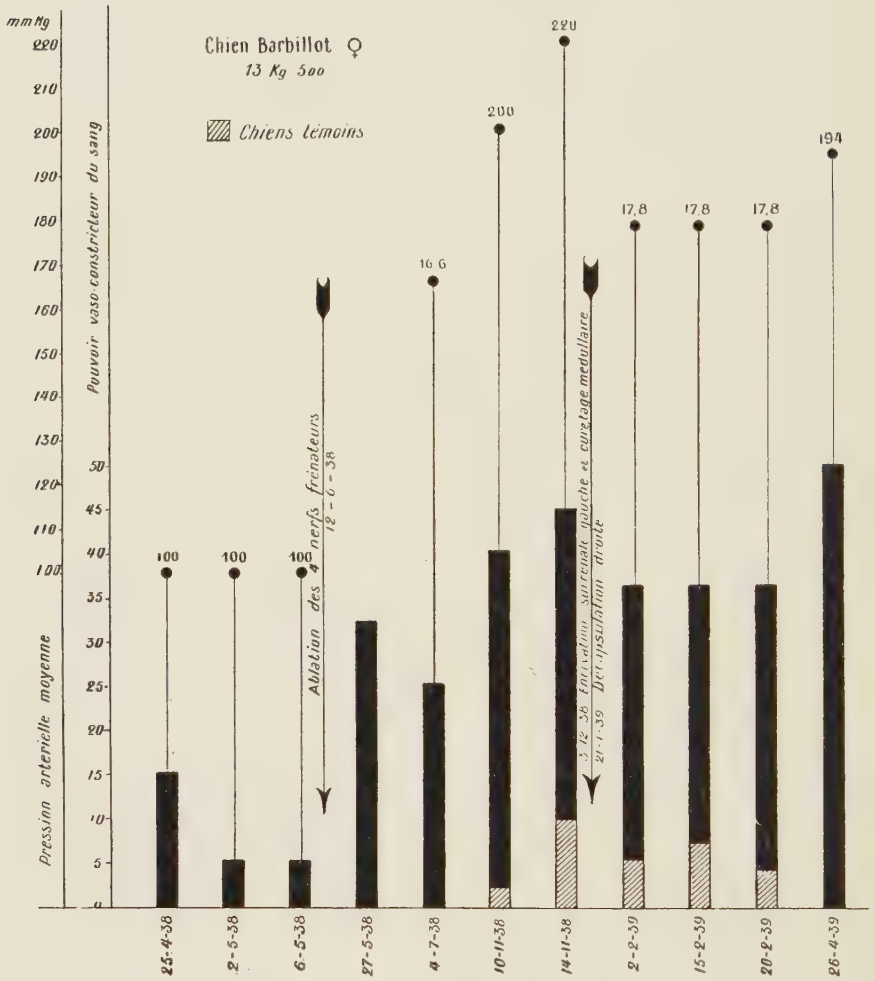


FIG. 7. — Evolution du pouvoir vaso-constricteur du sang de « Barbillot » avant, puis après la frénicectomie, et enfin après la suppression de l'adrénalino-sécrétion capsulaire.

dans le sang des substances vaso-constrictives. Leur taux est loin d'être négligeable et elles interviennent certainement dans la constitution de l'hypertension observée.

Il nous reste maintenant à discuter l'ensemble de ces résultats et plus spécialement à envisager la nature et l'origine de ces produits hypertenseurs chez l'animal privé de ses capsules surrénales.

CHAPITRE IV

EXAMEN CRITIQUE DES RÉSULTATS

I. — En relatant nos recherches dans les pages précédentes, nous avons mis en lumière trois faits expérimentaux essentiels, à savoir :

1° Le sang des Chiens normaux est pratiquement dépourvu de pouvoir vaso-constricteur ;

2° Le sang des Chiens hypertendus chroniques est, au contraire, doué de fortes propriétés vaso-constrictives ;

3° Ces propriétés vaso-constrictives s'observent encore, et aussi marquées, après la suppression de toute activité adrénalino-sécrétrice des capsules surrénales.

Ce sont ces faits qu'il convient de discuter et d'interpréter, afin d'en tirer des conclusions légitimes, et de mettre en évidence ce qui est sûr, ce qui est probable, et ce qui reste obscur.

Il n'y a pas lieu de s'attarder longuement à la discussion du premier fait. Les tableaux des pages 39 et 40 établissent, sans conteste, *que le sang des Chiens dont la pression artérielle reste dans les limites phy-*

siologiques, ne contient guère de substances vaso-constrictives. Si nous éliminons les quelques cas où l'on peut suspecter l'intercurrence d'une décharge émotive d'adrénaline — et peut-être de sympathine — on voit que le ralentissement observé avec la méthode de Trendelenburg s'élève au maximum à 10 %, et que, très fréquemment, il reste inférieur ou égal à 5 %. Quelle est la nature de ces produits constricteurs dont nous constatons la présence ? Il est peu probable que ce soit de l'adrénaline, puisque, avec d'autres techniques, aussi et parfois plus sensibles que celle que nous avons employée, les auteurs ne sont pas parvenus à déceler des quantités appréciables de cette hormone dans le sang artériel du mammifère non narcosé, et maintenu dans des conditions physiologiques. Il est plus vraisemblable d'admettre que les modifications du débit, enregistrées dans le train postérieur de la Grenouille, sont dues à l'apparition de substances vaso-constrictives lors de la coagulation du sang, dans le cas où nous avons utilisé du serum, de l'extravasation plasmatique, lorsque c'est du sang citraté que nous avons manipulé. Le fait qu'en cette dernière éventualité, le phénomène est moins marqué que dans la première, vient à l'appui de notre interprétation. On sait, en effet, qu'il apparaît beaucoup moins de principes constricteurs dans le sang rendu incoagulable que dans le sérum exsudé du caillot. Quoi qu'il en soit, les nombreux essais témoins que nous avons réalisés donnent une solide base de départ à nos autres investigations ; qu'il existe de l'adrénaline dans les milieux

circulants, ou qu'il apparaisse des substances vaso-constrictives au cours de l'extravasation et de la coagulation sanguine, leur taux est modeste chez le Chien normal. Avec la technique que nous avons choisie, il est suffisamment constant pour permettre les comparaisons que rend nécessaire l'expérimentation ultérieure.

II. — *La richesse des Chiens hypertendus en substances vaso-constrictives ne nous paraît pas discutable.* — Il n'est que de regarder les figures dont est illustré notre exposé, pour se rendre compte de l'importance des ralentissements circulatoires constatés chez la Grenouille, de leur constance, et également du parallélisme relatif — encore qu'il se produise sur ce point quelques exceptions — entre le niveau de la pression artérielle et la teneur du sang en éléments constricteurs.

Chez les 6 Chiens hypertendus à surrénales intactes, les ralentissements du débit dans la préparation de Trendelenburg varient de 25 à 50 %. Or, les écarts qui peuvent se produire en raison des variations individuelles de la sensibilité vasculaire des Grenouilles sont de l'ordre de 10 %. De plus, la comparaison entre le pouvoir vaso-constricteur du sang des Chiens témoins, et celui de leurs congénères frénicectomisés, montre de telles différences qu'aucun doute n'est permis. Au reste, pour éliminer toutes causes d'erreur, nous avons à maintes reprises essayé sur la même préparation d'abord le sang d'un animal hypertendu, ensuite le sang d'un

animal normal. Les figures relatives à nos résultats chez « Fréno », « Dendrite », « Blanchette » et « Barbillot », sont à ce sujet très démonstratives ; elles se passent de commentaire.

Remarquons également que trois de nos sujets (« Barbillot », « Ulysse » et « Achille ») ont été suivis par nous avant et après l'énervation de leurs zones vaso-sensibles. Il ressort nettement de leurs observations que l'enrichissement de leur sang en principes vaso-constricteurs après l'opération est considérable ; il dépasse de beaucoup la marge d'erreur due aux variations individuelles de la sensibilité des Grenouilles aux agents sympathicomimétiques.

Peut-on invoquer les conséquences humorales de l'émotion, de la peur ou de la colère pour expliquer l'accroissement du pouvoir constricteur du sang chez nos opérés ? Nous ne le pensons pas, car il faudrait alors que cette circonstance perturbatrice ne joue jamais avant la défrénation, et joue toujours après elle. Nous avons d'ailleurs indiqué plus haut quelles précautions nous avons prises afin d'éliminer ce facteur intercurrent (cf. p. 38). Rappelons seulement ici, que nos animaux s'accoutument parfaitement aux manipulations dont ils sont l'objet pour la prise de leur pression artérielle, ou le prélèvement de leur sang. Le cas de « Fréno » est, à ce point de vue, très suggestif. Ce Chien a subi une trentaine de ponctions de ses artères fémorales, et de bien plus nombreuses prises de sang au niveau de ses veines saphènes. Il marque actuellement une

indifférence complète vis-à-vis de ces petites interventions, ce qui se conçoit aisément puisqu'il en a une grande habitude, et qu'en outre ce sont toujours les mêmes personnes qui l'approchent à cette occasion, et qui de surcroît le récompensent d'un morceau de sucre, une fois l'opération terminée. Or, chez « Fréno », l'hypertension demeure haute depuis plus de trois ans, et le sang est riche en substances vaso-constrictives. Ces considérations nous permettent d'exclure à bon droit, semble-t-il, le rôle perturbateur de l'émotion dans nos résultats expérimentaux.

III. — L'argumentation que nous venons de développer s'applique sans restriction *aux Chiens hypertendus dont les surrénales sont inactivées*. Au surplus, ce groupe d'animaux nous fournit de nouveaux arguments en faveur de la non-intervention du facteur émotif dans nos expériences. Les travaux de CANNON ont établi que les capsules surrénales sécrètent de notables quantités d'adrénaline à l'occasion des états émotifs. Cette sécrétion se fait, cela va sans dire, sur les ordres du système nerveux adréralino-sécréteur et en conséquence nécessite l'intégrité des nerfs splanchniques. Chez la Chienne « Dendrite », ces nerfs sont coupés et les chaînes sympathiques lombaires enlevées. Chez « Blanchette », une surrénale est énervée et l'autre extirpée. « Barbillot » enfin, a subi la décapsulation droite, et sa glande gauche, énervée, est privée par curetage de tout son tissu chromaffine. Il va de soi

que chez ces trois animaux, l'hyperadrénalinémie émotive ne peut se produire. Cependant leur sang est riche en substances vaso-constrictives. Il est vrai que, selon CANNON et ses élèves, l'émotion est une cause du passage de la sympathine dans le sang¹. C'est même ce phénomène qui a mis l'éminent physiologiste sur la voie de la découverte de ce médiateur chimique. Il se peut, nous ne pouvons le nier, que ce facteur intervienne dans nos expériences. Mais alors ce devrait être aussi bien avant qu'après la frénicectomie ; ce que nos recherches contredisent, puisque le pouvoir vaso-constricteur du sang est très faible lorsque les nerfs dépresseurs aortiques et sino-carotidiens sont intacts. A vrai dire, on peut nous objecter qu'en l'absence des nerfs barosensibles, le système nerveux sympathique, mis en état de suractivité, est plus intensément sollicité par les états émotifs, ce qui entraînerait une sécrétion plus abondante d'adrénaline d'une part, la libération plus copieuse et la diffusion plus facile de la sympathine dans le sang d'autre part. Ici encore, nous reconnaissons volontiers la valeur de cette argumentation à laquelle nous ne pouvons répondre qu'en reprenant le thème exposé précédemment. Pour que l'émotion exerce ses effets humoraux, il faut qu'elle existe. Or, chez nos Chiens, fréquemment mis en observation et habitués aux manœuvres que demandent les ponctions artérielles et veineuses, nous

¹ Consulter, à ce sujet, la publication de BODO et BENAGLIA (1938) sur l'hyperglycémie émotive produite par la sympathine.

sommes persuadé que très rapidement il n'y a plus de crainte ou de colère, parce qu'ils restent calmes, ne se débattent pas, et que leur comportement n'est pas celui d'animaux en proie à la frayeur ou à la rage, bref à un état émotif intense.

De cet examen critique, il résulte donc que la présence des substances vaso-constrictives dans le sang de nos Chiens hypertendus est bien la conséquence directe de la suractivité du système nerveux sympathique qu'entraîne la section des nerfs frénateurs.

IV. — *Le problème de la provenance médullo-surrénale des produits vaso-constricteurs présents dans le sang du Chien frénicectomisé doit retenir notre attention.* Il apparaît de solution plus facile que cela n'est en réalité. Examinons-le méthodiquement, en avançant prudemment de déductions en déductions.

a) Les expériences extemporanées chez l'animal narcosé ne laissent place à aucun doute quant à l'hypersecretion d'adrénaline consécutive à l'énervation des zones vaso-sensibles cardio-aortique et sino-carotidiennes. Nous ne les énumérerons pas à nouveau ici, et renvoyons, à leur sujet, à la mention que nous en avons faite au début de notre travail.

b) L'expérimentation chronique confirme-t-elle les données de la recherche extemporanée ? Pour répondre à cette interrogation, faisons appel à la logique et confrontons son aboutissement avec la décision souveraine de l'expérience. Si les capsules surrénales livrent en permanence des quantités appréciables d'adrénaline dans le sang des Chiens

frénicectomisés, l'inactivation adrénalino-sécrétrice de ces glandes doit avoir pour conséquence : 1° une diminution de la quantité des principes vaso-constricteurs dans le sang ; 2° un fléchissement de l'hypertension artérielle. Quelle est la réponse de l'expérience à ce raisonnement ?

Chez « Dendrite », dont les surrénales sont inactivées par énervation, le taux des substances vaso-constrictives est au moins aussi élevé et l'hypertension artérielle au moins aussi haute que chez les Chiens dont la glande adrénalinogène possède son système nerveux intact.

Chez « Blanchette » surrénalectomisée d'un côté, à glande énervée de l'autre, les résultats ne sont pas décisifs : l'hypertension semble s'être plutôt atténuée, encore qu'il soit difficile de dire si les dernières mesures ne correspondent pas à une période de rémission spontanée. Quant au pouvoir vaso-constricteur du sang, il ne s'est pas modifié.

« Barbillot » est décapsulé à droite ; sa glande gauche est énervée et, de surcroît, euretée dans sa portion médullaire. Après ces opérations, la tension artérielle a un peu fléchi, mais elle manifeste une tendance à remonter. Le taux des substances vaso-constrictives dans le sang ne s'est pas amoindri.

Ces trois observations donnent, on le voit, des renseignements convergents : après l'ablation d'une capsule surrénale et l'inactivation adrénalino-sécrétrice de l'autre, la pression sanguine marque un fléchissement temporaire, dont il est difficile de dire s'il est entièrement lié aux opérations pratiquées.

Par contre, le pouvoir vaso-constricteur du sang n'apparaît pas modifié : en l'absence du tissu chromaffine, la défrénation enrichit donc les milieux circulants en principes hypertenseurs, tout comme elle fait chez l'animal porteur de la totalité de son tissu médullo-surrénal. Cette conclusion se rapproche de celles d'HARTWITSCH et HESSEL, et de KONSCHIEGG. Pour les premiers de ces auteurs, l'adrénaline ne joue qu'un faible rôle dans la production de l'hypertension chez le Lapin frénicectomisé. Pour le second, il n'y a pas d'adrénaline dans le sang des Lapins à zones baro-sensibles énervées. Avant d'adopter des opinions aussi simples et aussi tranchées, nous croyons devoir, une fois de plus, faire un examen critique de la question.

Sur le plan de la technique, nous soulignerons pour commencer, qu'il est dangereux de comparer les résultats que donne la méthode de Trendelenburg d'un jour à l'autre, avec des Grenouilles différentes. Chez elles, il existe indiscutablement une sensibilité individuelle variable dont on ne peut pas toujours apprécier convenablement le sens. Il est donc impossible d'affirmer, sans réserve, que tel jour, le pouvoir vaso-constricteur du sang est égal à celui de tel autre jour, ou qu'un prélèvement donné à une activité plus intense que celui qui le suit ou le précède. Sous ces restrictions, et au vu de l'ensemble de nos déterminations, dont le nombre amortit l'erreur due au facteur individuel, nous croyons cependant que la suppression de l'adrénalino-sécrétion ne diminue pas le pouvoir vaso-cons-

tricteur du sang, comme les expériences d'oncographie ou d'anastomose surrenalo-jugulaire permettaient de le supposer *a priori*. Est-ce dire que le rôle de l'hormone médullaire soit négligeable ?

C'est ce que pensent HARTWITSCH et HESSEL, tout en admettant que dans certains cas, d'ailleurs rares, l'adrénaline intervienne seule. Pour légitimer leur opinion, ces expérimentateurs rapportent des expériences où ils ont essayé le sang, d'abord sur l'oreille perfusée de Lapin, ensuite sur cette même préparation préalablement imprégnée d'ergotamine. Lorsque dans le second essai, le pouvoir vaso-constricteur du sang disparaît, c'est qu'il était dû à l'adrénaline ; s'il persiste, au contraire, c'est que le produit présent dans le sang n'est ni de l'adrénaline, ni un sympathicomimétique parfait. L'ergotamine est en effet un sympathicolytique ; plus exactement, dans le cas qui nous occupe, un adrénolytique. Envisagé sous l'angle de la pharmacologie théorique, le raisonnement est impeccable ; il l'est moins, lorsqu'on se place uniquement au point de vue pratique. L'ergotamine est, on le sait, un vasoconstricteur périphérique. Son action se fait donc sentir sur les vaisseaux de l'oreille perfusée dans le même sens que celle de l'adrénaline elle-même. Deux éventualités peuvent alors se produire. Ou bien la préparation est fortement ergotaminée ; ses vaisseaux sont resserrés ; aussi le passage du sang à l'essai ne produira-t-il aucun ralentissement supplémentaire. Ou bien la préparation est insuffisamment ergotaminée ; elle peut alors être encore le siège de vaso-constric-

tion, ce qu'elle ne manque pas de faire lorsqu'elle subit l'action de l'adrénaline dont l'effet vasculaire normal persiste, puisque l'ergotaminisation est trop faible. Les expériences que nous avons faites avec un composé du dioxane (F. 883) viennent à l'appui de ces critiques. Les publications de F. JOURDAN ont établi que ce corps est un vaso-constricteur périphérique. Nous l'avons vérifié sur la préparation de Lâwen-Trendelenburg et il résulte de nos tentatives que les adrénolytiques ne rendent pas grand service pour éclaircir, avec cette méthode, la nature des agents vaso-constricteurs contenus dans un liquide.

KONSCHEGG dénie également à l'adrénaline toute participation au maintien de l'hypertension chez le Lapin frénicectomisé. Il se fonde, pour cela, sur ses recherches négatives de l'adrénaline dans le sang de ces animaux. Ses essais sont effectués sur l'intestin isolé du Lapin. Il est loisible de lui répondre que cette technique est vraisemblablement trop peu sensible pour légitimer des conclusions aussi formelles.

Pour notre part, nous serons plus prudent. Aussi bien y sommes-nous invité par les récentes expériences de MM. JOURDAN et GALY, faites sous nos yeux au laboratoire du Professeur HERMANN, et précisément sur les animaux qui ont servi à nos investigations personnelles. MM. JOURDAN et GALY sont partis de deux données simples dont la conjonction les a conduits à une déduction qu'ils ont soumise au verdict de l'expérimentation : 1° l'énervation des zones vaso-sensibles aortique et sino-carotidiennes provoque extemporanément une hyperadrénaliné-

mie manifeste ; 2° le F. 933 est un adrénalino-inverseur ; il rend cette hormone hypotensive. En conséquence, si le sang des Chiens hypertendus chroniques par frénicectomie contient de l'adrénaline, l'injection intraveineuse de F. 933 abaissera leur tension. Pour soumettre cette conclusion à vérification, MM. JOURDAN et GALY ont profité de cette particularité pharmacodynamique du F. 933 qui fait de cet agent un hypertenseur chez l'animal non narcosé, à l'inverse de ce qu'il est chez l'animal chloralosé. Or, chez « Ulysse » et chez « Achille », c'est bien de l'hypotension qui a été observée en inscrivant leur pression fémorale, l'artère ayant été dénudée sous-anesthésie locale. Pour vérifier que c'est effectivement l'hormone médullo-surrénale qui est, par l'inversion de son effet presseur, responsable de cette hypotension, la même recherche a été pratiquée chez « Barbillot » après l'enlèvement de sa surrénale droite, l'énervation et l'évidement médullaire de sa surrénale gauche. Sur ce sujet, privé de son adrénalino-sécrétion, l'injection de F. 933 a provoqué de l'hypertension comme chez les Chiens normaux. C'est donc bien l'adrénaline présente dans le sang des Chiens « Ulysse » et « Achille » qui est la cause de l'hypotension que développe chez eux le dérivé du benzodioxane utilisé.

Les résultats de ces expériences sont, on le voit, en contradiction avec les conclusions de HARTWITSCH et HESSEL et de KONSCHIEGG qui refusent à l'adrénaline un rôle important dans la constitution de l'état hypertensif qui suit la défrénation. Ils sont aussi en

désaccord avec le fait qui ressort de nos recherches, qu'après l'inactivation des glandes adrénalinogènes, le taux des substances vaso-constrictives ne diminue pas chez nos Chiens hypertendus. Les raisons de cette discordance sont à découvrir. Nous n'avons fait dans ce sens aucune tentative. Nous nous bornerons à dire que, dans l'état actuel de la question, il est manifestement exagéré de reléguer l'adrénalinémie au rang des facteurs inconstants et peu efficaces de l'hypertension par frénicectomie : celle-ci reconnaît, sans contestation possible, une origine humorale dont on ne saurait délibérément exclure la participation médullo-surrénale, à moins d'apporter d'autres faits que ceux recueillis par nos devanciers et nous-même. En ce qui nous concerne, nous préférons ne pas accorder à ceux-ci une valeur excessive, ni leur dénier tout intérêt. A nos yeux, ils ont le mérite de poser un problème et d'appeler une enquête expérimentale.

V. — Quoi qu'il en soit de la discussion précédente, une donnée certaine est établie : *en dehors de toute adrénalino-sécrétion, les milieux circulants du Chien et du Lapin s'enrichissent en principes vaso-constricteurs, lorsqu'on supprime les nerfs frénateurs de Cyon-Ludwig et de Hering. D'où ces principes proviennent-ils, et qu'elle est leur nature ?* Telle est la dernière question qui va retenir notre attention.

Un premier point est acquis : la non-participation exclusive du foie à cet enrichissement. Depuis les travaux de CANNON et URIDIL (1921), de CANNON et

GRIFFITH (1922), on sait que la stimulation électrique des nerfs du foie fait passer dans le sang une substance primitivement dénommée « Liver-substance » qui accélère le cœur énervé et élève la pression artérielle. Il fut ultérieurement reconnu que cette substance d'origine hépatique n'est autre que la sympathine, encore que certains auteurs fassent à ce sujet quelques réserves. Au vu de ces données, il était légitime de se demander si le foie ne serait pas la source du produit vaso-constricteur apparu après la défrénation dans le sang du Chien décapsulé ? L'expérience y contredit. MM. HERMANN et JOURDAN ont en effet démontré que la frénicectomie fait encore contracter le rein énervé chez le Chien décapsulé dont le foie est déconnecté du système nerveux central par section de tous les nerfs du pédicule hépatique. Nos recherches personnelles sur la chienne « Dendrite » confirment ce résultat. Cet animal était à la fois hypertendu et sympathectomisé dans l'abdomen ; ses nerfs splanchniques étaient coupés. C'est dire que le foie était dépourvu d'innervation sympathique. Or, chez cette Chienne, nous avons trouvé au sang un pouvoir vaso-constricteur très accentué.

Le foie mis hors de cause, il fallait songer aux capsules surrénales aberrantes et au tissu chromaffine accessoire. L'intervention des premières est écartée par les constatations nécropsiques faites chez les animaux ayant servi aux expériences extemporanées de MM. HERMANN et JOURDAN et chez « Dendrite » également. Il est plus difficile d'éliminer le

tissu chromaffine accessoire. Nous ne pouvons, à ce sujet, que répéter ce que nous avons déjà dit précédemment : selon CANNON et RAPPORT (1921), le rôle de ces formations apparaît négligeable ; il n'est d'ailleurs pas sûr qu'elles contiennent de l'adrénaline. Mais SWALE VINCENT (1910) est d'un avis opposé. Nous concluons donc prudemment qu'un plus ample examen est nécessaire pour que la vraisemblance fasse place à la certitude. Au stade présent des investigations, il est impossible d'en dire davantage.

Se fondant sur leurs expériences personnelles, HARTWITSCH et HESSEL, d'une part, KONSCHIEGG, d'autre part, concluent que la substance vaso-constrictive autre que l'adrénaline, dont le sang s'enrichit après la défrénation, est une « vaso-constrictine non spécifique ». Quel produit est-ce là ? Les auteurs ne le disent pas. Il semble qu'ils se soient satisfaits de ces mots et qu'ils aient tout simplement expliqué un phénomène par une phénoménine. Ils ne sont pas les premiers à avoir usé de ce genre d'interprétation. Nous éloignant de cette solution facile, nous pensons qu'il est plus logique et plus conforme aux faits connus à ce jour, d'invoquer la sympathine et son passage en abondance dans le sang après l'énervation des zones vaso-sensibles. Mais, à l'examen de cette idée, on s'aperçoit qu'il y a le pour et le contre.

Le pour, c'est que la frénicectomie libère les nerfs vaso-moteurs adrénériques du frein qui modère en permanence leur tonus, et qu'il y a là une circonstance indiscutablement favorable à la diffusion

du médiateur sympathicomimétique dans le sang. Ce sont aussi les expériences extemporanées de MM. HERMANN et JOURDAN qui ont démontré, en conformité de celles de BACQ et ROSENBLUETH, l'origine ubiquitaire du principe vaso-constricteur déversé dans les milieux circulants lors de toute excitation sympathique un peu étendue. Or, il n'y a pas, semble-t-il, de stimulation plus diffuse que celle due à l'exagération du tonus vaso-moteur bulbaire, puisque ce tonus s'exerce sur la presque totalité de l'arbre artériel.

Le contre, c'est que l'ergotamine utilisée par HARWITSCH et HESSEL, ne lyse pas le pouvoir vaso-constricteur du sang prélevé chez le Lapin hypertendu, après sa décapsulation. C'est également le fait que chez « Barbillot », privé de la totalité de son tissu médullo-surrénal, le F. 933 n'a pas fait baisser la pression artérielle, lorsqu'on l'a administré par voie veineuse. Nous avons, en effet, mentionné plus haut que MM. JOURDAN et GALY ont, au contraire, vu ce traitement provoquer de l'hypertension. Le F. 933 abolissant les actions sympathicomimétiques (Z.-M. BACQ, HERMANN et collab.), on s'attendait à voir l'inverse, en raison de la lyse de l'action vaso-constrictive de la sympathine.

A la réflexion, ces deux objections ne nous semblent pas décisives. Nous nous sommes déjà expliqué sur la première. En ce qui concerne la seconde, nous ferons remarquer que chez le Chien normal non narcosé, le F. 933 est hypertenseur et que cet effet peut très bien masquer l'influence hypotensive

provoquée par l'abolition de la vaso-constriction due à la sympathine. Que chez le Chien hypertendu et hyperadrénalinémique, on observe à la suite de l'administration intraveineuse de F. 933 une chute notable de la pression artérielle, cela se conçoit, car l'adrénaline n'a pas seulement son action vasculaire lysée, mais aussi inversée par ce produit. On comprend qu'ainsi rendue vaso-dilatatrice, l'hormone médullo-surrénale amène un fléchissement de la tension dans des circonstances où la sympathine, seulement lysée, voit la disparition de son effet humoral contre-balancée par la propriété vaso-constrictive périphérique du dérivé du dioxane.

Il n'y a là, nous le reconnaissons volontiers, que des arguments. L'avenir dira s'il faut retenir ou au contraire renoncer à l'explication par la sympathine. Nous nous croyons, en tout cas, autorisé à l'admettre, jusqu'à plus ample informé, parce qu'elle donne satisfaction à l'esprit, et s'accorde avec les faits actuellement connus, sans qu'il soit besoin d'en forcer l'interprétation.

En résumé, le sang du Chien hypertendu par frénicectomie contient, à notre avis, de l'adrénaline et de la sympathine. A l'inverse de nos devanciers nous attribuons à l'hormone médullo-surrénale un rôle essentiel, mais nous croyons également à l'intervention efficace de la sympathine, sans pouvoir préciser si elle est plus ou moins importante que celle de l'adrénaline. Nous sommes très frappé par le fait qu'après la suppression de toute adrénalino-sécrétion, le pouvoir vaso-constricteur des Chiens fréni-

nectomisés ne fléchit pas plus que leur hypertension. Faute d'une analyse expérimentale plus poussée, nous nous garderons de formuler sur ce point la moindre interprétation. Elle serait purement verbale, et en conséquence sans intérêt.

CONCLUSIONS

I. — L'hypertension artérielle que développe, chez le Chien, l'énervation des zones vaso-sensibles aortique et sino-carotidiennes, est durable ; elle ne manifeste aucune tendance à rétrocéder, passé plus de trois ans d'existence. Elle est parfaitement tolérée, et n'apporte, après ce délai, aucun trouble dans le comportement normal du Chien.

II. — Le sang du Chien hypertendu par frénicectomie possède un pouvoir vaso-constricteur manifeste, qu'il est facile de mettre en évidence par la méthode de Lâwen-Trendelenburg. Ce pouvoir vaso-constricteur est grossièrement proportionnel au chiffre de l'hypertension ; mais il existe à ce sujet des exceptions.

III. — Les expériences d'oncographie et d'anastomose surrénalo-jugulaire, réalisées chez le Chien chloralosé, assignent à l'hypertension consécutive à l'ablation des nerfs de HERING et CYON-LUDWIG, une triple origine, à savoir :

- a) L'augmentation du tonus vaso-constricteur bulbaire ;
- b) L'intensification de l'adrénalino-sécrétion ;
- c) L'apparition dans le sang de la « sympathine » de CANNON.

La recherche des substances vaso-constrictives dans le sang permet de confirmer l'existence de leur double origine.

IV. — En effet, chez le Chien hypertendu, à surrénales inactivées, par résection des nerfs splanchniques et sympathectomie abdominale double, il existe encore des substances vaso-constrictives dans le plasma. Il en est de même chez le Chien hypertendu, dont une glande surrénale est extirpée et l'autre éternée. Enfin, chez le Chien frénicectomisé, la décapsulation unilatérale suivie de l'énervation de la glande opposée et du curetage de sa portion médullaire, ne diminue ni le chiffre de la pression artérielle, ni le taux des substances vaso-constrictives contenues dans le milieu circulant.

V. — Pour autant que la technique utilisée permette de comparer le pouvoir vaso-constricteur d'un jour à l'autre, et d'un animal à l'autre, il semble que l'élimination de l'hyperadrénalinémie n'amoin- drisse pas la quantité des substances vaso-constrictives. Cette particularité de nos recherches s'accorde avec les indications de HARTWITSCH et HESSEL qui, comme nous, mais avec une autre méthode, aboutissent à cette conclusion qu'en l'absence d'adrénaline, le pouvoir vaso-constricteur du sang des Lapins hypertendus se maintient aussi élevé.

VI. — Quoi qu'il en soit sur ce point, qui appelle d'autres recherches et de minutieuses vérifications, nous sommes à même d'affirmer que la sécrétion

médullo-surrénale joue un rôle important dans la constitution de l'hypertension chronique, consécutive à l'ablation des nerfs frénateurs. Mais, nous sommes également sûr, qu'en l'absence de toute adrénalino-sécrétion capsulaire, il subsiste d'abondantes substances vaso-constrictives dans le sang des Chiens hypertendus.

Jusqu'à plus ample informé, nous estimons que l'on peut considérer ces substances comme étant, si ce n'est en totalité, du moins en grande partie de la « sympathine » de CANNON.

VII. — Pour terminer, nous soulignerons que nos résultats, obtenus chez le Chien hypertendu par un procédé physiologique, ne sauraient être transposés en clinique ou en thérapeutique humaines, car l'observation des animaux qu'il nous a été donné de suivre, nous a convaincu que leur état circulatoire et général ne ressemblait en rien à celui des hypertendus pathologiques. Cependant, nos expériences ont, croyons-nous, cet intérêt de mettre en évidence qu'il est illusoire de chercher à tarir l'organisme en substances vaso-constrictives par la seule inactivation adrénalino-sécrétrice des glandes surrénales, voire même par la médullectomie capsulaire totale.

Vu

LE DOYEN,
J. LÉPINE.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
H. HERMANN.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 27 mai 1939.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

- BACQ (Z.-M.). — Action du 933 F sur la sympathine (*Arch. Internat. de Pharmac. et Thérapie*, 1936, **52**, 480).
- BAYLISS (W.-M.). — On the physiology of the depressor nerve (*J. of Physiol.*, 1893, **14**, 303).
- BODO (R.-C.) et BENAGLIA (A.-E.). — Hyperglycemia produced by sympathin in emotional excitement (*Am. Journ. of Physiol.*, 1938, **121**, 738).
- BOMSKOV (Chr.). — *Methodik der Hormonforschung*, 1937, Georg Thieme, Leipzig.
- BOUCKAERT (J.-J.) et NOWAK (Stanley-J.-G.). — Exclusion des chaînes ganglionnaires sympathiques chez le Chien avec maintien de l'innervation sympathique des surrénales (Chien sympathectomisé à surrénales innervées) (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 246).
- CANNON (W.-B.) et URIDIL (J.-E.). — Some novel effects produced by stimulating the nerves of the liver (*Am. Journ. of Physiol.*, 1921, **58**, 353.)
- CANNON (W.-B.) et RAPPORT. — Studies on the conditions of Activity in Endocrine glands. VI. Further observations on the denervated heart in relation to adrenal secretion (*Am. Journ. of Physiol.*, 1921, **58**, 308).
- CANNON (W.-B.) et GRIFFITH (F.-R.). — Studies on the conditions of activity of the endocrine glands. X.

- The cardio-accelerator substance produced by hepatic stimulation (*Am. Journ. of Physiol.*, 1922, **60**, 544).
- CYON (E. DE) et LUDWIG (C.). — Die Reflexe eines der sensiblen Nerven des Herzens auf die Motorischen der Blutgefäße (*Ber. über die Verh. d. Königl sachs. Ges. d. Wiss.*, Leipzig (math. Phys. Kl.), 1866, **18**, 307).
- DAUTREBANDE (L.). — Essai de thérapeutique médicamenteuse de l'hypertension expérimentale (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, **111**, 1038).
- GALLONI (L.). — *Etude critique et expérimentale des effets immédiats et lointains de l'énervation des capsules surrénales chez le Chien* (Thèse Médecine, Lyon, 1937).
- GIGON (A.) et LUDWIG (E.). — Der Einfluss des Depressors auf den Herzmuskel (*Naunyn-Schmiedebergs Arch.*, 1912, **69**, 268).
- GUGGENHEIM (W.) et LÖFFLER. — Biologischer Nachweis proteinogener Amine in Organextrakten und Körperflüssigkeiten (*Biochem. Ztschr.*, 1916, **72**, 303).
- GUPTA (J.-C.). — Die Ruhe-Herzschlagzahl beim Hunde und ihr Verhalten nach Dauerausschaltung der pressorezeptorischen Nerven (*Zeits f. Kreislaufforsch.*, 1934, **26**, 743).
- HANDOVSKY (H.) et PICK (E.-P.). — Ueber die Entstehung vaso-konstriktorischer Substanzen durch Veränderung der Serumkolloide (*Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1912-1913, **71**, 62).
- HARTWICH (A.) et HESSEL (G.). — Der Einfluss der Blutdruckzüglerausschaltung auf den Adrenalingehalt des Blutes (*Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin.*, 1931, **76**, 263).

- HERING (H.-E.). — Der Sinus caroticus und der Ursprungsstelle der Carotis interna als Ausgangsort eines hemmenden Herzreflexes und eines depressorischen Gefäßreflexes (*Munch. Med. Wochschr.*, 1924, **22**, 701).
- HERING (H.-E.). — Die Sinusreflexe vom Sinus caroticus werden durch einen Nerven (Sinusnerv) vermittelt der ein Ast der Nervus glossopharyngeus ist. (*Munch. Med. Wochschr.*, 1924, **37**, 1265).
- HERING (H.-E.). — *Die Karotissinusreflexe auf Herz und Gefässe*, 1927, Steinkopff Dresden und Leipzig.
- HERMANN (H.). — Intervention sur la communication de MM. C. HEYMANS et J.-J. BOUCKAERT : Pressosensibilité réflexogène des zones vasculaires thoraco-abdominales (*XII^e Réunion de l'Ass. des Physiol.*, Louvain, avril 1913, p. 273).
- HERMANN (H.). — Le tonus des nerfs vaso-constricteurs a pour conséquence le passage d'une substance vaso-constrictive dans le sang (*Mélanges*, J. DEMOOR, 1937, p. 254, Paris, Masson).
- HERMANN (H.) et JOURDAN (F.). — L'excitation centrifuge du nerf splanchnique chez le Chien décapsulé libre dans le sang une substance vaso-constrictive (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 643).
- HERMANN (H.), JOURDAN (F.) et CORNUT (P.). — L'hypertension réflexe s'accompagne du passage dans le sang d'une substance vaso-constrictive autre que l'hormone médullo-surrénale (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 647).
- HERMANN (H.), JOURDAN (F.) et CORNUT (P.). — L'exclusion des nerfs frénateurs chez le Chien décapsulé libre une substance vaso-constrictive dans le sang (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 759).

- HERMANN (H.), JOURDAN (F.) et VIAL (J.). — La libération d'une substance vaso-constrictive chez le Chien décapsulé se produit après l'énervation du foie (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 762).
- HERMANN (H.), JOURDAN (F.) et VIAL (J.). — L'excitation directe des centres vaso-constricteurs libère une substance vaso-constrictive dans le sang du Chien décapsulé (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 1405).
- HERMANN (H.) et JOURDAN (F.). — L'excitation du sympathique cervical libère une substance vaso-constrictive dans le sang du Chien décapsulé (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 1016).
- HERMANN (H.), JOURDAN (F.), MORIN (G.) et VIAL (J.). — Existe-t-il une sécrétion paralytique de la glande médullo-surrénale « chroniquement énervée » ? (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, **126**, 13).
- HERMANN (H.), JOURDAN (F.), MORIN (G.), VIAL (J.) et CORNUT (P.). — Etude expérimentale de la glande médullo-surrénale en fonctionnement autonome (*Revue Française d'Endocrinologie*, 1938, **16**, 81).
- HERMANN (H.), JOURDAN (F.), MORIN (G.) et VIAL (J.). — Démonstration oncographique du passage de la sympathine dans le sang à l'occasion d'excitations sympathiques étendues chez le Chien (*Annales de Physiol.*, 1938, **14**, 552).
- HEYMANS (C.). — Les variations de la pression artérielle dans la circulation céphalique. Déclenchement des réflexes neuro-vasculaires et adrénalino-sécrétoires (*C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, 1239).
- HEYMANS (C.). — Le sinus carotidien, zone réflexogène régulatrice du tonus vagal cardiaque, du tonus neuro-vasculaire et de l'adrénalino-sécrétion (*Arch. Internat. Pharmac. et Thérap.*, 1929, **35**, 269).

- HEYMANS (C.). — Sur la régulation réflexe du tonus vasomoteur et de l'adrénalino-sécrétion en rapport avec la tension artérielle (*C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, 765).
- HEYMANS (C.). — Le sinus carotidien isolé et perfusé, zones réflexogènes régulatrices de l'adrénalino-sécrétion (*C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, 199).
- HEYMANS (C.). — *Le sinus carotidien et les autres zones vaso-sensibles réflexogènes*, 1929, Presse universitaire, Paris.
- HEYMANS (C.) et BOUCKAERT (J.-J.). — Observations chez le Chien en hypertension artérielle chronique et expérimentale (*C. R. Soc. Biol.*, 1930, **104**, 336).
- HEYMANS (C.) et BOUCKAERT (J.-J.). — Observations chez le Chien en hypertension artérielle chronique et expérimentale (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, 471).
- HEYMANS (C.) et BOUCKAERT (J.-J.). — Influence hypotensive de l'ergotamine et de l'acétylcholine sur la pression artérielle du Chien en hypertension chronique expérimentale. Inversion par l'ergotamine des effets vasomoteurs du CO² (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, 717).
- HEYMANS (C.), BOUCKAERT (J.-J.) et REGNIERS (P.). — *Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortique*, 1933, Paris, G. Doin et C^e.
- HEYMANS (C.) et BOUCKAERT (J.-J.). — Au sujet de l'action vaso-motrice et vasculaire de l'ergotamine (*Arch. Internat. Pharmac. et Thérap.*, 1933, **16**, 129).
- HEYMANS (C.) et BOUCKAERT (J.-J.). — Modifications de la pression artérielle après section des quatre nerfs frénateurs chez le Chien (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 252).

- HEYMANS (C.) et BOUCKAERT (J.-J.). — Hypertension artérielle chronique expérimentale et sympathectomie (*Bull. Acad. Roy. de Méd. de Belgique*, 1936, p. 42).
- HEYMANS (C.) et BROUHA (L.). — *Le tonus vasculaire* (Rapport aux Journées internat. périodiques de cardiologie de Royat, 1937, Clermont-Ferrand).
- JOURDAN (F.). — Action du F. 883 et du F. 933 sur la pression artérielle du Chien sans moelle (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 1258).
- JOURDAN (F.) et GALY (P.). — Piperidométhyl-3-benzodioxane et hypertension artérielle expérimentale par section des nerfs frénateurs (*Soc. Biol. de Lyon*, Séance du 17 avril 1939).
- KOCH (E.). — *Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufes.*, 1931, Steinkopff., Dresden und Leipzig.
- KOCH (E.) et MATTONET. — Versuche zur Frage der arteriellen Hypertonie nach Dauerausschaltung von pressoreceptorischen Kreislaufnerven (*Zeits. Exper. Med.*, 1934, **94**, 105).
- KOCH (E.) et MIES (H.). — Chronischer arterieller Hochdruck durch experimentelle Dauerausschaltung der Blutdruckzügler (*Zeitschr. f. Kreislaufforschg.*, 1929, **7**, 241).
- KOCH (E.) et NORDMANN (M.). — Mikroskopische Kreislaufbeobachtungen im Splanchnikusgebiet des Kaninchens mit gleichzeitiger Blutdruckverzeichnung. (*Zeits. f. Kreislaufforsch*, 1928, **20**, 243).
- KOCH (E.) et NORDMANN (M.). — Mikroskopische Beobachtungen am Blutkreislaufe des Säugetieres mit gleichzeitiger Verzeichnung des Blutdruckes; über den Einfluss, des Nervensystem und der Aortenabklemmung auf die Strombahn des Splanchnicusgebietes beim Kaninchen (*Z. Exper. Med.*, 1928, **61**, 505).

- KONSCHEGG (Th.). — Der Einfluss der Ausschaltung der Blutdruckzügler auf die vaso-constrictorische Blutwirkung (*Wien. klin. Wochr.*, 1935, **1**, 65-67).
- MIES (H.). — Ueber der Einfluss der Sperrung und Freigabe eines peripheren Stromgebietes (carotis externa) auf den Blutdruck (*Z. f. Kreislaufforsch.*, 1929, **21**, 427).
- MIES (H.). — Ueber Venendruck und zirkulierende Blutmenge bei experimenteller Hypertonie nach Daueraus-schaltung der Blutdruckzügler (*Z. f. Kreislaufforsch.*, 1930, **22**, 541).
- NEWTON (H.-F.), ZWEMER (R.-L.) et CANNON (W.-B.). — Studies on conditions of activity in endocrine organs. XXV. The mystery of emotional acceleration of the denervated heart after exclusion of know humo-ral accelerators (*Am. J. Physiol.*, 1931, **96**, 377).
- O'CONNOR (S.-M.). — Ueber die Abhängigkeit der Adrenalinsekretion vom Splanchnicus (*Arch. f. Exper. Path. u. Pharmacol.*, Leipzig, 1912, **68**, 383).
- PAWLOW (J.). — Zur Lehre über die Innervation der Blutbahn. (*Pflüger's Arch.*, 1879, **20**, 210).
- REGNIERS (P.). — Nerfs cardio-aortiques et sino-carotidiens : arythmie cardiaque expérimentale chez le Lapin. Influence de l'ergotamine (*Arch. Internat. Pharmac. et Thérap.*, 1930, **39**, 371).
- REGNIERS (P.). — Le sinus carotidien en clinique (*Revue Belge des Sc. Med.*, 1930, **2**, 207).
- SAMAAN (A.). — Observations expérimentales chez le Chien vagotomisé (*Ann. de Physiol.*, 1934, **10**, 912-921).
- SEWAL (H.) et STEINER (D.-W.). — A study of the action of the depressor nerve, and a consideration of the effect of blood-pressure upon the heart regarded as a sensory organ (*J. of Physiol.*, 1885, **6**, 162).

- TOURNADE (A.) et MALMEJAC (J.). — Nerfs vaso-sensibles et adrénalino-sécrétion (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, 144).
- TRENDELENBURG (P.). — Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen Blut sowie beim Abklingen der Wirkung einer einmaligen intravenösen Adrenalininjektion mittels physiologischen Messmethode. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.*, Leipzig, 1910, **68**, 161).
- VINCENT (S.). — The chromaphil tissues and the adrenal medula (*Proc. of the Royal Society Biol.*, 1910, **82**, 502).
- WITT (D.-B.), KATZ (L.-N.) et KOHN (L.). — Accessory regulatory mechanism of respiration (*Proc. Soc. Experim. Biol. Med.*, 1932, **30**, 125).
- WRIGHT (S.). — Studies of reflex activity in involuntary nervous system ; action of ergotamine on vaso-motor reflexes (*J. of Physiol.*, 1930, **69**, 331).
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.	xi
INTRODUCTION.	1
CHAPITRE PREMIER. — L'hypertension expérimentale par frénicectomie totale	5
I. — Historique.	5
II. — Technique.	7
III. — Comportement des animaux hypertendus .	10
IV. — Mécanisme de l'hypertension	15
V. — La recherche des substances vaso-constrictives dans le sang des chiens hypertendus.	20
CHAPITRE II. — Technique utilisée dans nos recherches	25
CHAPITRE III. — Le pouvoir vaso-constricteur du sang des chiens normaux et des chiens hypertendus	37
I. — Chiens témoins	37

II. — Chiens chloralosés et frénicectomisés. . . .	41
III. — Chiens chroniquement hypertendus. . . .	42
IV. — Chiens à surrénales inactivées	47
CHAPITRE IV. — Examen critique des résultats. . . .	63
CONCLUSIONS	81
BIBLIOGRAPHIE	85

